

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕВОЙД®

(AVOID)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг або 41,6 мг, що еквівалентно розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: кальцію цитрат, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, маніт (Е 421), лактоза, кросповідон, магнію стеарат;

плівкова оболонка (таблетки по 5 мг): полівініловий спирт, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), жовтий захід FCF (Е 110), індигокармін (Е 132);

плівкова оболонка (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг): полівініловий спирт, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), спеціальний червоний АС (Е 129), жовтий захід FCF (Е 110), індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору;

таблетки по 10 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору;

таблетки по 20 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, з рискою з однієї сторони, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору;

таблетки по 40 мг: таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою з однієї сторони, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, організм для зменшення рівнів холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ЛПДНЩ, таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фармакодинамічна дія

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-I (таблиця 1). Евойд[®] також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

| Доза | N | ХС-ЛПНЩ | Загаль-ний ХС | ХС-ЛПВЩ | ТГ | ХС-неЛПВЩ | апоВ | апоА-I |
|---------|----|---------|---------------|---------|-----|-----------|------|--------|
| Плацебо | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність та безпека

Розувастатин ефективний у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією – із гіпертригліцеридемією або без неї – незалежно від раси, статі чи віку, а також пацієнтів особливих груп, таких як хворі на діабет або пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією.

За об'єднаними даними досліджень розувастатин ефективно знижує рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу Іа та Іб (середній початковий рівень ХС-

ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 10 мг, вдається досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

Сприятливий вплив розувастатину у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначається при дозах від 20 до 80 мг. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знижується на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У загальній популяції пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією при прийомі розувастатину у дозах 20-40 мг рівень ХС-ЛПНЩ знижується в середньому на 22 %.

Спостерігається адитивний ефект розувастатину щодо зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та щодо підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком 45-70 років із низьким ризиком ішемічної хвороби серця (визначеним як ризик за Фрамінгемською шкалою <10 % протягом 10 років), середнім значенням ХС-ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом (визначеним за збільшенням товщини комплексу інтима-медія сонної артерії (ТКІМСА)) були рандомізовані до двох груп та приймали один раз на добу або 40 мг розувастатину, або плацебо протягом 2 років. Порівняно із плацебо розувастатин значно сповільнював прогресування максимальної ТКІМСА у 12 точках сонної артерії на -0,0145 мм/рік [95 % довірчий інтервал -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Зміна порівняно з вихідним рівнем становила -0,0014 мм/рік (-0,12 %/рік (статистично незначуща)) у групі розувастатину порівняно із прогресуванням 0,0131 мм/рік (1,12 %/рік ($p < 0,0001$)) у групі плацебо. Прямої кореляції між зменшенням ТКІМСА та зниженням ризику порушень з боку серцево-судинної системи продемонстровано не було. До дослідження METEOR були залучені пацієнти з низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В інтервенційному дослідженні розувастатину з метою обґрунтування застосування статинів як засобу первинної профілактики (JUPITER) вплив розувастатину на частоту значних атеросклеротичних серцево-судинних захворювань оцінювали у 17 802 чоловіків (≥ 50 років) та жінок (≥ 60 років).

Учасники дослідження були випадковим чином розподілені до груп плацебо ($n=8901$) або розувастатину в дозі 20 мг один раз на добу ($n=8901$) і за ними спостерігали в середньому протягом 2 років.

Концентрації холестерину-ЛПНЩ зменшилися на 45 % ($p < 0,001$) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику з початковим значенням

>20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) спостерігалось значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала летальний наслідок від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда ($p=0,028$), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зменшення абсолютного ризику становило 8,8 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної летальності лишився незмінним у цій групі високого ризику ($p=0,193$). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із початковим значенням ≥ 5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) спостерігалось значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала летальний наслідок від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда ($p=0,0003$), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження абсолютного ризику, вираженого за частотою подій, становило 5,1 випадку на 1000 пацієнто-років. Показник загальної летальності у цій підгрупі високого ризику лишився незмінним ($p=0,076$).

У дослідженні JUPITER 6,6 % учасників групи прийому розувастатину та 6,2 % учасників групи плацебо припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через небажані явища. Найчастішими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування, були міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % – плацебо), абдомінальний біль (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % – плацебо) та висип (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % – плацебо). Найчастішими небажаними явищами, що спостерігалися у групі розувастатину із частотою, більшою або рівною відзначеній у групі плацебо, були інфекції сечових шляхів (8,7 % у групі розувастатину, 8,6 % – плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 % – плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % – плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % – плацебо).

Діти

У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні ($n=176$, 97 учасників чоловічої та 79 – жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом ($n=173$, 96 учасників чоловічої та 77 – жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10-17 років (II-IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30 % пацієнтів були віком 10-13 років та приблизно 17 %, 18 %, 40 % та 25 % із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.

Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3 %, 44,6 % та 50,0 % відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5, 10 та 20 мг порівняно із 0,7 % у групі плацебо.

Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг один раз на добу) у 70 з 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст,

масу, ІМТ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження дітей та підлітків обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі. Це дослідження (n=176) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

Розувастатин також вивчали у дворічному відкритому дослідженні із цільовою титрацією дози у 198 дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у віці від 6 до 17 років (88 учасників чоловічої статі та 110 - жіночої статі, стадія розвитку за Таннером <II-V). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину один раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної 10 мг один раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) - до максимальної дози 20 мг один раз на добу.

Після 24 місяців лікування розувастатином середнє зниження від початкового значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43 % (початковий рівень: 236 мг/дл, місяць 24: 133 мг/дл). Для кожної вікової групи середнє зниження від початкового значення ХС-ЛПНЩ, визначене за методом найменших квадратів, становило -43 % (початковий рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл), -45 % (початковий рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл) та -35 % (початковий рівень: 241 мг/дл, місяць 24: 153 мг/дл) у вікових групах від 6 до <10, від 10 до <14 і від 14 до <18 років відповідно.

Результатом застосування розувастатину у дозах 5 мг, 10 мг і 20 мг також були статистично значущі середні зміни порівняно з початковими показниками таких вторинних змінних величин ліпідів і ліпопротеїнів: ХС-ЛПВЩ, загальний ХС, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ, апоВ, апоВ/апоА-1. Кожна з цих змін демонструвала поліпшення ліпідних реакцій і зберігалася протягом 2 років.

Після 24 місяців лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Особливості застосування»).

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому, перехресному дослідженні вивчали розувастатин у дозі 20 мг один раз на добу порівняно з плацебо з участю 14 дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Дослідження включало активну 4-тижневу підготовчу фазу з дотриманням дієти, під час якої пацієнтів лікували розувастатином у дозі 10 мг, перехресну фазу, що складалася з 6-тижневого періоду лікування розувастатином у дозі 20 мг із попереднім або подальшим 6-тижневим лікуванням плацебо, та 12-тижневу підтримуючу фазу, протягом якої всі пацієнти отримували 20 мг розувастатину. Пацієнти, які перебували на терапії езетимібом або аферезом, продовжували отримувати це лікування протягом усього дослідження.

Статистично значуще (p = 0,005) зниження рівня ХС-ЛПНЩ (22,3 %; 85,4 мг/дл, або 2,2 ммоль/л) спостерігали через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Спостерігалося статистично значуще зниження загального ХС (20,1 %, p=0,003), ХС-неЛПВЩ (22,9 %, p=0,003) і апоВ (17,1 %, p=0,024). Також спостерігалося зниження рівнів ТГ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо.

Зниження рівня ХС-ЛПНЩ через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг з наступними 6 тижнями лікування плацебо зберігалось протягом 12 тижнів безперервної терапії. В одного пацієнта спостерігалось подальше зниження рівня ХС-ЛПНЩ (8,0 %), загального ХС (6,7 %) і ХС-неЛПВЩ (7,4 %) після 6 тижнів лікування з титруванням дози до 40 мг.

Під час продовження відкритого лікування розувастатином у дозі 20 мг у 9 з цих пацієнтів до 90 тижнів зниження рівня ХС-ЛПНЩ зберігалось в межах від -12,1 % до -21,3 %.

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз у 7 оцінюваних дітей і підлітків (віком від 8 до 17 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (див. вище) відсоток зниження рівня ХС-ЛПНЩ (21,0 %), загального ХС (19,2 %) та ХС-неЛПВЩ (21,0 %) від вихідного рівня після 6 тижнів лікування розувастатином в дозі 20 мг відповідав тому, що спостерігалось у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень розувастатину у всіх підгрупах дітей із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, первинною комбінованою (змішаною) дисліпідемією та для профілактики порушень з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є СУР2С9, дещо меншу роль відіграють 2С19, 3А4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин; лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незмінній формі. Період напіввиведення з плазми крові

становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу препарату із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і в інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається з участю мембранного транспортера ОАТР-С, який відіграє важливу роль в печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Не спостерігається клінічного значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією подібна до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти»).

Раса

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення AUC та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у європеоїдів; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

У дослідженні з участю пацієнтів із різними ступенями порушення печінкових функцій ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювали у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю, системна експозиція була щонайменше вдвічі вища, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється у більше ніж 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній.

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається з участю транспортних білків ОАТР1В1 та ВСРР. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1В1 (ОАТР1В1) та/або АВСГ2 (ВСРР) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих

формах поліморфізму SLCO1B1 с.521СС та ABCG2 с.421АА експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 с.521ТТ або ABCG2 с.421СС. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) показали, що експозиція лікарського засобу у дітей нижча або подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 роки спостережень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу Ів) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у разі, коли таке лікування є недоречним.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Евойд® протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну <30 мл/хв);

- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу.

До факторів такого ризику належать:

- помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації лікарського засобу у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів.

(Див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Циклоспорин

У період одночасного застосування лікарського засобу Евойд® та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у

здорових добровольців (див. таблицю 2). Евойд® протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного аналізу необхідності корекції дози препарату Евойд®, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування препарату Евойд® та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

На підставі даних спеціальних досліджень не очікується фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричинити міопатію, якщо їх застосовувати окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід розпочинати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® у дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між лікарським засобом Евойд® та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні лікарські засоби

Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрацію розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після лікарського засобу Евойд®. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

Еритроміцин

Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® та еритроміцину знижувало AUC

розувастатину на 20 %, а C_{\max} — на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2)

При необхідності застосування лікарського засобу Евойд® з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу лікарського засобу Евойд® потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Евойду® слід розпочинати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу лікарського засобу Евойд® слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза Евойду® становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу Евойд® до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; в порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
|--|---------------------------------|--------------------------|
| Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг-100 мг-100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 7,4 раза |
| Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців | 10 мг один раз на добу, 10 днів | ↑ 7,1 раза |
| Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 5,2 раза |
| Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 3,8 раза |
| Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 3,1 раза |
| Велпатасвір 100 мг один раз на добу | 10 мг, одноразова доза | ↑ 2,7 раза |
| Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 2,6 раза |

| | | |
|---|---------------------------------|--------------------------|
| Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 2,3 рази |
| Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів | 5 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 2,2 рази |
| Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів | 20 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 2,1 рази |
| Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 год | 20 мг, одноразова доза | ↑ 2 рази |
| Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів | 80 мг, одноразова доза | ↑ 1,9 рази |
| Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази | | |
| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
| Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,6 рази |
| Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів | 10 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 1,5 рази |
| Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,4 рази |
| Дронедарон 400 мг двічі на добу | Невідомо | ↑ 1,4 рази |
| Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,4 рази ** |
| Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів | 10 мг один раз на добу, 14 днів | ↑ 1,2 рази ** |
| Зниження AUC розувастатину | | |
| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
| Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів | 80 мг, одноразова доза | ↓ 20 % |
| Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів | 20 мг, одноразова доза | ↓ 47 % |

* Дані, представлені як зміна в x разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби / комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг 7 днів; фенофібрат 67 мг 7 днів 3 рази на добу; флуконазол 200 мг 11 днів 1 раз на добу; фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 8 днів 2 рази на добу; кетоконазол 200 мг 7 днів 2 рази на добу; рифампін 450 мг 7 днів 1 раз на добу; силімарин 140 мг 5 днів 3 рази на добу

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу Евойд® або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування препарату Евойд® або зменшення його дози може призвести до

зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування лікарського засобу Евойд® та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АУС етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують Евойд® та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінацію широко застосовували жінкам у рамках клінічних досліджень і вона переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

За даними спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, у т.ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те, й інше) поки не з'ясований. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Пацієнтам, у яких системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування Евойдом® слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише з участю дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, яку виявлено у результаті аналізу за тест-смужками та яка була переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися високими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків мала тимчасовий або переривчастий характер. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, в ході спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговому періоді була вищою при дозі 40 мг.

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності інших імовірних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що початкове значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування розувастатину розпочинати не слід.

Перед початком лікування

Евойд[®], як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік >70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів лікарського засобу у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»);
- супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування розпочинати не слід.

У період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездуванням або гарячкою. У таких

пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію лікарським засобом Евойд[®] або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптомних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати Евойд[®] у комбінації із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні лікарського засобу Евойд[®] у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Евойд[®] не слід застосовувати одночасно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про рабдоміоліз (у тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід поради негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне пролонговане системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатися тільки в кожному конкретному випадку і під ретельним медичним наглядом.

Евойд[®] не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (таких як сепсис, гіпотензія, значне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітні розлади або неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Евойд[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам,

які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування лікарського засобу Евойд® слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у постреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж розпочинати терапію лікарським засобом Евойд®.

Расова належність

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європеїдами (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо із різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою лікарського засобу Евойд® у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Евойду® у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Евойду® не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, тяжким дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричинити гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю

загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % – у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Міастенія гравіс / очна міастенія

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «de novo» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Евойд®. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Цей лікарський засіб містить допоміжні речовини тартразин (Е 102) та жовтий захід FCF (Е 110), що може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Евойд® протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування лікарського засобу у період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє у період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

Розувастатин проникає у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу у грудне молоко людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Дослідження впливу лікарського засобу Евойд® на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу, малоймовірно, що Евойд® впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, згідно з рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Лікарський засіб Евойд® можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для переведених на препарат з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на тлі застосування препарату в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до максимальної дози 40 мг варто лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема хворим із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому препарату у дозі 40 мг рекомендований нагляд спеціалістів.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи

У дослідженні зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи лікарський засіб застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком >70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок

(кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. Застосування лікарського засобу Евойд® пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак в осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Евойд® протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Расова належність

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу Евойд®.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутне застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при одночасному застосуванні Евойду® із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію лікарським засобом Евойд®. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Евойдом® уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик внаслідок супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату Евойд® (див. розділ

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (стадія Таннера ʼII-V).

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу.

- Звичайна доза для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 10 мг перорально один раз на добу. Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу у дозах більше 10 мг у цій популяції не досліджували.
- Звичайна доза для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг перорально один раз на добу. Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджували.

Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована максимальна доза для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 20 мг один раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить від 5 мг до 10 мг один раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Підвищувати до максимальної дози 20 мг один раз на добу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування.

Досвід лікування цієї популяції у дозах більше 20 мг обмежений.

Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям.

Діти віком до 6 років

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчали. Таким чином, Евойд[®] не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності вжити підтримуючих заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу малоімовірна.

Побічні реакції.

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

У таблиці 3 представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду постреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами.

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідкі ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10\ 000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Небажані реакції за даними клінічних досліджень та досвіду постреєстраційного застосування

| Системно-органий клас | Часті | Нечасті | Рідкі | Дуже рідкі | Частота невідома |
|--|------------------------------|---------|---|--------------------------------|--|
| З боку крові та лімфатичної системи | | | Тромбоцитопенія | | |
| З боку імунної системи | | | Реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк | | |
| Ендокринні розлади | Цукровий діабет ¹ | | | | |
| Психічні розлади | | | | | Депресія |
| З боку нервової системи | Головний біль, запаморочення | | | Поліневропатія, втрата пам'яті | Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс |
| З боку органів зору | | | | | Очна міастенія |
| З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння | | | | | Кашель, задишка |

| | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|--|--------------------|--|
| З боку шлунково-кишкового тракту | Запор, нудота, абдомінальний біль | | Панкреатит | | Діарея |
| З боку гепатобіліарної системи | | | Підвищення рівня печінкових трансаміназ | Жовтяниця, гепатит | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | | Свербіж, висип, кропив'янка | | | Синдром Стівенса-Джонсона |
| З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини | Міалгія | | Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчако-подібний синдром, розрив м'язів | Артралгія | Порушення з боку сухожилів, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія |
| З боку нирок та сечовидільної системи | | | | Гематурія | |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз | | | | Гінекомастія | |
| Загальні розлади та стан місця введення | Астенія | | | | Набряк |

¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

Вплив на нирки

Протеїнурія, яку виявлено у результаті аналізу за тест-смужками та яка була переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення « » або більше спостерігалися в < 1 % пацієнтів періодично в ході застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і у приблизно 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка від нуля або слідів до значення « » спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптомним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (>5 разів вище ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптомним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

- розлад статевої функції;
- окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

Діти

Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні у дітей та підлітків порівняно із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг № 30 (10×3) або №60 (10×6) у блістерах (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника ТОВ Біофарм, Польща).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.