

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РЕДИСТАТИН

(REDISTATIN)

Склад:

діюча речовина: rosuvastatin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить розувастатину кальцію еквівалентно розувастатину 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; кросповідон; меглюмін; магнію стеарат; Opadry II Pink 32 K540017 (титану діоксид (E 171), червоний чарівний АС (E 129), індигокармін (E 132), жовтий захід FCF (E 110)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: двоопуклі таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, з нанесенням «10» з одного боку та з «символом логотипу компанії» з другого боку;

таблетки по 20 мг: двоопуклі таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, з нанесенням «20» з одного боку та з «символом логотипу компанії» з другого боку.

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

Код АТХ C10A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А у мевалонат, попередник холестерину. Первинним місцем дії розувастатину є печінка – цільовий орган для зниження рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину, тригліцеридів та збільшує кількість холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), холестерин неліпопротеїнів високої щільності (ХС-нелПВЩ), ХС-ЛПДНЩ, тригліцерид ліпопротеїнів дуже низької щільності (ТГ-ЛПДНЩ) та підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (АпоА-I). Розувастатин також знижує співвідношення ХС-ЛПНЩ/холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), загального холестерину і ХС-ЛПВЩ, холестерин неліпопротеїнів низької щільності (ХС-нелПНЩ)/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається.

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

(відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

Таблиця 1

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний 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 терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального прийому максимальна концентрація розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин. Абсолютна біологічна доступність становить близько 20 %.

Розподіл.

Розувастатин накопичується у печінці, яка є місцем первинного синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм.

Розувастатин зазнає обмеженого біологічного перетворення (близько 10 %). Дослідження метаболічного перетворення *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини свідчать про те, що розувастатин є непрофільним субстратом для ізоферментів системи цитохрому P450. Основним ізоферментом, що бере участь у метаболічному перетворенні розувастатину, є фермент CYP2C9, тоді як ізоферменти 2C19, 3A4 і 2D6 залучені до процесу меншою мірою. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонні метаболіти. Метаболіт

N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, а лактонні метаболіти вважаються клінічно неактивними. Розувастатин забезпечує інгібування більш ніж 90 % циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення.

Близько 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з калом (у вигляді абсорбованої та неабсорбованої діючої речовини), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться в незмінній формі з сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин. Тривалість періоду напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Геометричне середнє значення кліренсу плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процес потрапляння розувастатину до печінки залучений мембранний транспортер OATP-C. Цей транспортер виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

-

Лінійність.

Показники системного впливу розувастатину збільшуються пропорційно до дози. При багаторазовому щоденному прийомі препарату зміни фармакокінетичних показників не відбувається.

Особливі популяції хворих.

Вік та стать.

Клінічно значущого впливу віку та статі пацієнтів на фармакокінетичні показники розувастатину у дорослих виявлено не було. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців.

Етнічні групи.

Порівняльні дані фармакокінетичних досліджень свідчать про збільшення приблизно у 2 рази значень AUC та C_{max} при прийомі препарату пацієнтами азійського походження (японського, китайського, філіппінського, в'єтнамського та корейського) порівняно з такими у пацієнтів європеїдної раси; у вихідців з Індії середні значення AUC та C_{max} збільшуються приблизно в 1,3 рази. Фармакокінетичний аналіз серед різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці європейців та темношкірих пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Дані дослідження з участю пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості свідчать про те, що захворювання нирок від низького до помірного ступеня тяжкості не

впливає на показники концентрації розувастатину та його метаболіту, N-дисметилу, у плазмі крові. У пацієнтів з ураженням високого ступеня тяжкості (КлКр < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу в 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у стані динамічної рівноваги у плазмі крові пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, приблизно на 50 % перевищує цей показник у здорових добровольців.

Печінкова недостатність.

Дані дослідження з участю пацієнтів із печінковою недостатністю різного ступеня тяжкості свідчать про відсутність збільшення показників впливу розувастатину у пацієнтів, ступінь тяжкості захворювання яких оцінюється не вище 7 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у

2 пацієнтів з печінковою недостатністю у 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відзначено збільшення показників впливу розувастатину принаймні вдвічі порівняно з пацієнтами, ступінь захворювання яких є нижчим. Досвід застосування препарату у терапії пацієнтів із печінковою недостатністю у 9 балів і вище за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, зв'язуються з транспортними білками OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Індивідуальний поліморфізм SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA пов'язані з відповідним збільшенням експозиції розувастатину (AUC) приблизно в 1,7 та 2,4 рази порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2. Спеціальне генотипування у клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

Діти.

Фармакокінетичні параметри при застосуванні у педіатричній практиці, а саме при прийомі пацієнтами віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, вичерпно не охарактеризовані. В обмеженому фармакокінетичному дослідженні при застосуванні розувастатину (в таблетках) 18 педіатричним пацієнтам показники впливу відповідали таким у дорослих осіб. Крім того, отримані результати свідчать про те, що істотного відхилення від пропорційності при прийомі різними дозами не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії.

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, включаючи гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) – як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатньою.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія – як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ліпопротеїнів низької щільності),

або у випадках, коли такі види лікування не є доцільними.

Профілактика серцево-судинних порушень

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН);
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасне застосування циклоспорину;
- у період вагітності або годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують відповідні засоби контрацепції.

Разова доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА – редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату у плазмі крові;
- належність пацієнта до азійської раси;
- супутнє застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового

транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату Редистатин із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину у 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).

Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти. Хоча не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат та інші фіброеві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, підвищують ризик міопатії при одночасному введенні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC (площа під кривою) розувастатину було в середньому в 7 разів вище від такого у здорових добровольців. Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Концентрація циклоспорину у плазмі крові при цьому не змінювалась.

Інгібітори протеази. Хоча точний механізм взаємодії невідомий, при одночасному прийомі інгібіторів протеази можливе значне зростання показників впливу розувастатину (див. таблицю 1). За даними фармакокінетичного дослідження, при одночасному прийомі розувастатину у дозі 10 мг та комбінованого препарату, що містить два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/ 100 мг ритонавіру), здоровими добровольцями спостерігалось зростання показника $AUC_{(0-24)}$ розувастатину у стані динамічної рівноваги в 3 рази, а показника C_{max} – у 7 разів. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу Редистатин, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2). *Антагоністи вітаміну К.* Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку терапії або при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які одночасно отримують препарати-антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), можливе зростання протромбінового часу. Відміна терапії із застосуванням розувастатину або зменшення дози можуть забезпечити зниження показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У таких випадках рекомендується належний моніторинг показників МНВ.

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні препарати. Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення значення показників C_{max} та AUC розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Згідно з даними досліджень специфічної взаємодії з лікарськими препаратами, значущої фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак не виключеною є фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрати, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у дозі, яку застосовують для зменшення вмісту ліпідів (≥ 1 г/добу), підвищують ризик розвитку міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, через те, що ці препарати самі можуть спричинити міопатію. Застосування препарату у разовій дозі 40 мг протипоказане при одночасному прийомі фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам рекомендовано розпочинати прийом препарату з дози 5* мг на добу.

Езетиміб. При одночасному прийомі розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 1). Однак можливість фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що призведе до розвитку побічних явищ, не виключена.

Антациди. Одночасний прийом розувастатину та суспензії антацидів, що містять алюміній та магнію гідроксид, призводив до зниження концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект виражений слабше, якщо антациди приймати через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення цієї взаємодії не досліджувалося.

Еритроміцин. Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину призводить до зниження значення $AUC_{(0-t)}$ на 20 %, а значення C_{max} розувастатину – на 30 %. Така взаємодія, ймовірно, є результатом посилення моторики кишечника, зумовленого прийомом еритроміцину.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ). Одночасний прийом розувастатину та пероральних контрацептивів призводить до зростання значення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення концентрації у плазмі крові слід враховувати при виборі відповідної дози протизаплідного засобу для перорального застосування. Фармакокінетичні дані щодо прийому розувастатину на тлі гормонозамісної терапії (ГЗТ) відсутні, отже, аналогічний вплив не виключений. Однак подібну комбінацію широко застосовували жінки, включені до клінічних досліджень, та добре її переносили.

Інші лікарські засоби.

Дигоксин. За даними досліджень специфічної взаємодії з лікарськими препаратами, клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидієва кислота. Дослідження з вивчення лікарської взаємодії між розувастатином і фузидієвою кислотою не проводили. Ризик розвитку міопатії, у тому числі рабдоміолізу, може зростати при системному застосуванні фузидієвої кислоти одночасно зі статинами. Механізм цієї взаємодії (тобто чи є вона фармакодинамічною, фармакокінетичною або реалізується обома цими шляхами) поки що невідомий. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Якщо системна терапія фузидієвою кислотою є необхідною, слід призупинити застосування розувастатину на весь час лікування фузидієвою кислотою.

Діти. Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Ферменти системи цитохрому P450. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що розувастатин не спричиняє ані інгібуючого, ані стимулювального впливу на ізоферменти системи цитохрому P450. До того ж, розувастатин є поганим субстратом для цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії між розувастатином та флуконазолом (інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором ферментів CYP2A6 та CYP3A4). При одночасному застосуванні розувастатину та ітраконазолу (інгібітору ферментів CYP3A4) значення AUC розувастатину зростає на 28 %. Таке незначне підвищення не вважається клінічно значущим. Таким чином, лікарські взаємодії, зумовлені зміною активності ферментів

системи цитохрому Р450, не очікуються.

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину. При необхідності застосування препарату Редистатин з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Редистатин потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Редистатину слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Редистатин 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 гемфіброзилом доза Редистатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза), при одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

*Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зниження величини) за даними опублікованих результатів клінічних досліджень

Таблиця 2

Схема дозування супутнього лікарського засобу	Схема дозування розувастатину	Зміна AUC розувастатину*
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу упродовж 6 місяців	10 мг 1 раз на добу упродовж 10 днів	↑ у 7,1 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу упродовж 14 днів	5 мг, одноразовий прийом	↑ у 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу упродовж 8 днів	10 мг, однократна доза	↑ у 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ у 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/пантапревір 150 мг/ритонавір 100 мг 1 раз на добу/дасабувір 400 мг 2 рази на добу 14 днів	5 мг, одноразовий прийом	↑ у 2,6 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг 1 раз на добу упродовж 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ у 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу упродовж 7 днів	5 мг 1 раз на добу упродовж 7 днів	↑ у 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу упродовж 17 днів	20 мг 1 р./д., упродовж 7 днів	↑ у 2,1 раза
Клопідогрель: навантажувальна доза 300 мг, а потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ у 2 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу упродовж 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ в 1,9 раза
Ельтромбопаг 75 мг 1 раз на добу упродовж 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ в 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу упродовж 7 днів	10 мг 1 р./д., упродовж 7 днів	↑ в 1,5 раза

Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг 2 рази на добу упродовж 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Дані відсутні	↑ в 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, упродовж 5 днів	10 мг, одноразова доза	** ↑ в 1,4 раза
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу упродовж 14 днів	10 мг 1 р./д., упродовж 14 днів	** ↑ в 1,2 раза
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу упродовж 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, упродовж 7 днів	40 мг, упродовж 7 днів	↔
Силімарин 140 мг 3 рази на добу упродовж 5 днів	10 мг, однократна доза	↔
Фенофібрат 67 мг 3 рази на добу упродовж 7 днів	10 мг, упродовж 7 днів	↔
Рифампін 450 мг 1 раз на добу упродовж 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 рази на добу упродовж 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу упродовж 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу упродовж 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ на 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу упродовж 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ на 47 %
* Дані, представлені у вигляді ×-кратної зміни, відображають просте співвідношення між показниками при застосуванні розувастатину одночасно з іншими лікарськими засобами та при монотерапії розувастатином. Дані, представлені у вигляді зміни у %, відображають різницю у % порівняно з показником, що спостерігається при монотерапії розувастатином. Збільшення позначається знаком «↑», відсутність змін – знаком «↔», а зменшення – знаком «↓». ** Було проведено декілька досліджень з вивчення взаємодії при різних дозах розувастатину; у таблиці показано найбільш значуще співвідношення.		

Особливості застосування.

Порушення з боку нирок

Протеїнурія каналцевого походження, визначена за результатами аналізу, спостерігалася при застосуванні розувастатину у високих дозах, особливо препаратів у разовій дозі 40 мг, хоча в більшості випадків порушення мали тимчасовий або переривчастий характер. Доведено, що протеїнурія не є свідченням розвитку гострого або прогресування наявного захворювання нирок. Частота серйозних випадків порушень з боку нирок зростає при прийомі препарату у разовій дозі 40 мг. У разі призначення препарату у разовій дозі 40 мг до програми стандартного моніторингу необхідно обов'язково включити перевірку ниркових функцій.

Порушення з боку скелетних м'язів

Порушення з боку скелетних м'язів, такі як міальгія, міопатія та, нечасто, рабдоміоліз, спостерігалися на тлі прийому пацієнтами розувастатину у будь-яких дозах, найчастіше при прийомі у дозах > 20 мг. Дуже рідко повідомляли про випадки рабдоміолізу при комбінованому застосуванні езетимібу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Не виключена фармакодинамічна

взаємодія (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), отже, при комбінованому застосуванні препаратів необхідна особлива обережність.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота випадків рабдоміолізу на тлі прийому розувастатину зростає при його застосуванні у разовій дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії, що клінічно проявляються стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Визначення рівня креатинфосфокінази

Визначення рівня креатинфосфокінази не слід проводити після енергійного фізичного навантаження або при наявності інших імовірних причин підвищення рівня концентрації креатинфосфокінази, що може спотворити отримані результати. У випадку значного підвищення рівня концентрації креатинфосфокінази (КФК) до початку терапії ($> 5 \times \text{ВМН}$) повторне визначення для перевірки отриманого результату слід провести через 5-7 днів. Якщо результати повторного аналізу підтверджують попередній результат підвищення рівня концентрації КФК ($> 5 \times \text{ВМН}$), лікування розпочинати не слід.

До початку терапії

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, з обережністю слід застосовувати у терапії пацієнтів, схильних до міопатії/рабдоміолізу. Факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу є:

- порушення функцій нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі випадків м'язової токсичності при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, в яких можливе підвищення концентрації препарату у плазмі крові;
- одночасне застосування фібратів.

Призначаючи препарат таким пацієнтам, слід ретельно зважити співвідношення ризику, зумовленого терапією, та можливої користі; рекомендований постійний клінічний моніторинг. У разі значного підвищення рівня концентрації КФК до початку терапії ($> 5 \times \text{ВМН}$) лікування розпочинати не слід.

У період терапії

Пацієнтам необхідно негайно повідомляти лікаря у разі появи незрозумілого болю у м'язах, м'язової слабкості або судом, особливо якщо такі явища супроводжуються нездужанням або

гарячкою. У таких випадках необхідна перевірка рівня концентрації КФК. Терапію слід скасувати при значному підвищенні рівня концентрації КФК ($> 5 \times \text{ВМН}$) або при високому ступені тяжкості симптомів з боку м'язів, які є причиною дискомфорту (навіть при рівні концентрації КФК ($\leq 5 \times \text{ВМН}$)). Після усунення симптомів та повернення вмісту креатинкінази до меж норми можна розглянути можливість відновлення терапії розувастатином або альтернативними препаратами-інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази у найнижчій дозі та за умови належного моніторингу стану пацієнта. Постійний моніторинг рівня КФК при відсутності симптомів не потрібний.

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 Редистатин та супутні препарати.

Відзначено підвищення частоти випадків міозитів та міопатії серед пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом з похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, препаратами нікотинової кислоти, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при одночасному застосуванні разом з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Таким чином, одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу не рекомендоване. Доцільність одночасного прийому розувастатину та фібратів або ніацину слід всебічно зважувати з огляду на потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням таких комбінацій. Призначення препарату у разовій дозі 40 мг при одночасному прийомі фібратів протипоказане (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід одночасно застосовувати з препаратами фузидієвої кислоти для системного застосування або протягом 7 днів після припинення терапії фузидієвою кислотою. У пацієнтів, для яких застосування фузидієвої кислоти є абсолютно необхідним, необхідно відмінити статин на весь час лікування фузидієвою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували фузидієву кислоту одночасно зі статинами. Таких пацієнтів слід попередити про необхідність негайно звернутися по медичну допомогу, якщо у них виникнуть такі симптоми як м'язова слабкість, м'язовий біль або болючість м'язів при дотику. Терапію статинами не можна поновлювати раніше ніж через 7 днів після прийому останньої дози фузидієвої кислоти. У виняткових обставинах, коли необхідне тривале системне лікування фузидієвою кислотою, наприклад для лікування важких інфекцій, допускається розглянути доцільність супутнього застосування розувастатину та фузидієвої кислоти, але лише в індивідуальному порядку і за умови ретельного медичного спостереження за пацієнтом.

Розувастатин не слід застосовувати у разі розвитку гострого стану, характерного для міопатії, або розвитку ниркової недостатності, зумовленої рабдоміолізом (наприклад, при сепсисі, артеріальній гіпотензії, проведенні великого хірургічного втручання, травмах, порушеннях обміну речовин, ендокринних порушеннях, порушеннях електролітного балансу тяжкого ступеня тяжкості або при неконтрольованій епілепсії).

Порушення з боку печінки

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Редистатин слід застосовувати з обережністю у терапії

пацієнтів, які зловживають алкоголем та/або в анамнезі яких є захворювання печінки.

Рекомендовано проводити аналізи для визначення функцій печінки до початку, а також через 3 місяці після початку терапії. Подальший прийом розувастатину слід відмінити або зменшити дозу препарату у випадках, коли рівень сироваткових трансаміназ більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Частота випадків серйозних порушень з боку печінки (проявами яких переважно є підвищення рівня печінкових трансаміназ) у період після реєстрації препарату є вищою на тлі прийому препарату у разовій дозі 40 мг.

При наявності у пацієнта вторинної гіперхолестеринемії внаслідок гіпотиреозу або нефротичного синдрому до початку терапії розувастатином слід вилікувати основне захворювання.

У післяреєстраційному періоді зрідка повідомляли про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування препаратом Редистатин розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, негайно слід припинити прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування препаратом Редистатин.

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції у пацієнтів азійської раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями.

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

Препарат Редистатин містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення засвоєння глюкози-галактози, не слід призначати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальне захворювання легенів

Є повідомлення про окремі випадки розвитку інтерстиціального захворювання легенів на тлі прийому деяких препаратів із групи статинів, особливо при проведенні тривалої терапії. Ознаками захворювання може бути задишка, непродуктивний кашель та погіршення загального стану здоров'я (втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). При підозрі на розвиток інтерстиціального захворювання легенів терапію із застосуванням статинів слід відмінити.

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 спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування 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 з національними інструкціями.

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

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

У клінічних дослідженнях було показано, що Редистатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Редистатин та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та формування вторинних ознак статевого розвитку за шкалою Таннера у підлітків віком від 10 до 17 років на тлі прийому розувастатину обмежено періодом тривалістю 1 рік. Після завершення 52-тижневої терапії відхилення показників росту, маси тіла, ІМТ та статевого розвитку відзначені не були. Досвід застосування розувастатину в ході клінічних досліджень з участю дітей та підлітків обмежений, вплив препарату на статевий розвиток при довготривалому застосуванні (понад 1 рік) невідомий.

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

Алергічні реакції

Таблетки Редистатин по 10 мг та 20 мг містять у своєму складі барвник жовтий захід FCF, який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування розувастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні протизаплідні засоби.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази у період вагітності переважає користь від терапії. Дані, отримані за результатами досліджень на тваринах, свідчать про обмежений відтермінований токсичний вплив. У разі настання вагітності у період застосування препарату подальшу терапію слід відмінити негайно.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу проникає у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування препаратом розувастатин, слід рекомендувати утриматися від годування груддю.

Дані стосовно проникнення препарату у грудне молоко жінок відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату Редистатин на здатність керувати автотранспортними засобами або іншими механізмами не проводили. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу може впливати на здатність керувати автотранспортом або іншим механізмом. При керуванні автотранспортними засобами або користуванні іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення, яке інколи спостерігається на тлі терапії.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувальну дієту, якої слід дотримуватись і під час терапії. Дози підбирати індивідуально, з урахуванням мети терапії та відповіді на неї, дотримуючись чинних рекомендацій.

Редистатин можна приймати у будь-який час дня, незалежно від часу прийому їжі.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 мг* або 10 мг перорально один раз на добу для пацієнтів, які не отримували препаратів групи статинів раніше, та пацієнтів, які отримували раніше інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати індивідуальні показники, такі як рівень холестерину та ризик явищ з боку серцево-судинної системи, а також ризик побічних явищ. Коригування дози з її підвищенням у разі необхідності здійснюється через 4 тижні. Через підвищену частоту випадків побічних реакцій при прийомі препарату у разовій дозі 40 мг порівняно з нижчими дозами підвищення разової дози до 40 мг рекомендується винятково при лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією високого ступеня тяжкості, при високому ризику явищ з боку серцево-судинної системи, коли прийом препарату у дозі 20 мг на добу не забезпечує бажаного результату, за умови проведення регулярного лікарського нагляду. Прийом препарату у разовій дозі 40 мг рекомендовано здійснювати під наглядом спеціаліста.

Профілактика порушень з боку серцево-судинної системи

У ході дослідження впливу препарату на зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної

системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу. У пацієнтів із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів, також необхідно дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

Застосування у терапії осіб літнього віку

Для осіб віком від 70 років рекомендована початкова доза становить 5 мг*. Подальше коригування дози, зумовлене віком пацієнта, не потрібне.

Застосування у терапії осіб із нирковою недостатністю

Коригування дози при застосуванні препарату у терапії пацієнтів з порушенням функції нирок низького або помірного ступеня тяжкості не потрібне.

При застосуванні препарату у терапії пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендована початкова доза повинна становити 5 мг*. Застосування препарату у разовій дозі 40 мг протипоказане пацієнтам з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості. Застосування розувастатину у терапії пацієнтів з порушенням функції нирок високого ступеня тяжкості протипоказане у будь-яких дозах.

Застосування у терапії осіб із печінковою недостатністю

Підвищення показників системного впливу розувастатину при прийомі пацієнтами з печінковою недостатністю ступеня 7 за шкалою Чайлда-П'ю або нижче не спостерігалось. Однак при прийомі пацієнтами з печінковою недостатністю ступеня 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю спостерігалось підвищення показників системного впливу розувастатину. При терапії таких пацієнтів слід також регулярно перевіряти функцію нирок. Досвіду застосування препарату в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю вище ступеня 9 за шкалою Чайлда-П'ю немає. Застосування розувастатину в терапії пацієнтів з активним захворюванням печінки протипоказане.

Расова приналежність

У пацієнтів азійської раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів азіатського походження становить 5 мг*. Застосування препарату у разовій дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимальна добова доза становить 20 мг.

Режим дозування у терапії пацієнтів, схильних до міопатії

Рекомендована початкова доза в терапії пацієнтів, схильних до міопатії, становить 5 мг*. Застосування препарату у разовій дозі 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимальна добова доза становить 20 мг.

Генетичний поліморфізм

Генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC та ABCG2 (BCRP) с.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521TT та ABCG2 с.421CC, асоційовані з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів із генотипами с.521CC або с.421AA максимальна рекомендована добова доза Редистатину становить 20 мг.

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP).

Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі препарату Редистатин разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром). У таких випадках слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування. В ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із препаратом Редистатин уникнути неможливо, треба зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу препарату.

**Застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.*

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому). Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5 мг на добу. Препарат зазвичай слід приймати перорально в дозах від 5 мг до 20 мг один раз на добу. Підвищувати дозу необхідно відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості лікарського засобу, 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. Безпеку та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджували.

Таблетки по 40 мг не застосовувати дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням лікарського засобу невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, не рекомендовано застосування препарату дітям віком до 10 років.

-

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнту слід надати симптоматичне лікування, за потреби провести підтримувальну терапію. Необхідний моніторинг функцій печінки та рівня креатинфосфокінази. Проведення гемодіалізу є недоцільним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні препарату, зазвичай слабкі та транзиторні. Менше 4 % пацієнтів, які приймали розувастатин у контрольованих клінічних дослідженнях, припинили лікування через розвиток побічних реакцій.

У нижченаведеній таблиці 3 представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за

даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами (СОК).

Побічні реакції наведені далі відповідно до частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановленою за наявними даними).

Таблиця 3.

Побічні реакції з боку СОК	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
З боку психіки					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль Запаморочення			Полінейропатія Втрата пам'яті	Периферична нейропатія Розлади сну (включаючи безсоння і нічні кошмари)
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель Задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор Нудота Біль у животі		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівнів печінкових трансаміназ	Жовтяниця Гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж Висипання Кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (включаючи міозит) Рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів	Артралгія	Розлади з боку сухожиль, іноді ускладнені розривом; імуноопосередкована некротизуюча міопатія
З боку нирок та сечовивідних шляхів				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та реакції у місці введення	Загальна слабкість				Набряк

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

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій залежить від дози препарату.

Порушення з боку нирок: при прийомі розувастатину спостерігалася протеїнурія канальцевого походження, визначена за результатами аналізу. Зростання вмісту білка в сечі від повної відсутності або незначної кількості до та більше на різних етапах терапії спостерігалось у < 1 % пацієнтів при отриманні препарату у дозі 10 та 20 мг і приблизно у 3 % пацієнтів при отриманні препарату у разовій дозі 40 мг. Незначне підвищення вмісту від повної відсутності або незначної кількості до спостерігалось і при отриманні препарату у дозі 20 мг. У більшості випадків прояви протеїнурії знижувались або зникали самостійно на тлі продовження терапії.

За даними клінічних досліджень та післяреєстраційних спостережень на даний час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

Порушення з боку скелетних м'язів: ураження скелетної мускулатури такі як міалгія, міопатія (включаючи міозит) та рідко рабдоміоліз, супроводжуваний або не супроводжуваний гострою нирковою недостатністю, спостерігались у пацієнтів, які отримували розувастатин у будь-яких дозах, зокрема у дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось залежне від дози підвищення рівня концентрації креатинфосфокінази (КФК). У більшості випадків явище мало низький ступінь тяжкості, протікало без симптомів та мало транзиторийний характер. При підвищенні концентрації креатинфосфокінази до рівня > 5 × ВМН подальшу терапію слід відмінити.

Порушення з боку печінки: як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, підвищення активності трансаміназ, залежне від дози, спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин. У більшості випадків явище мало низький ступінь тяжкості, протікало без симптомів та мало транзиторийний характер.

Вплив на лабораторні показники

Як і у випадках з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відзначалось підвищення рівнів HbA1c. У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували Редистатин та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, спостерігались патологічні зміни при аналізі сечі (тест-смужка свідчила про протеїнурію). Виявлений білок був, як правило, канальцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менше вираженою або зникає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

розлади статевої функції;

окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у разі тривалої терапії (див. розділ «Особливості застосування»);

захворювання сухожиль, інколи ускладнені їх розривом.

Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень трансаміназ) була більшою при застосуванні разової дози 40 мг.

Післяреєстраційний досвід застосування

У процесі післяреєстраційного застосування лікарського засобу ідентифіковано таку небажану реакцію як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомляли спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

В окремих випадках у післяреєстраційному періоді повідомляли про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомляли у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів (від 1 дня до років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

Діти

Підвищення рівня креатинінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у

52-тижневому клінічному дослідженні з участю дітей та підлітків порівняно з 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 підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до національної системи повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від вологи.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО – II.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал
Малкайгірі – 500090, штат Телангана, Індія.