

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.06.2017 № 651
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16075/01/01
UA/16075/01/02
UA/16075/01/03
UA/16075/01/04

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 безводна, кросповідон, магнію стеарат;

плівкова оболонка (таблетки по 5 мг): полівініловий спирт, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартазин (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, тартазин (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 рисою з однієї сторони, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору;

таблетки по 40 мг: таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, з рисою 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-мішень 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 apoB, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень apoA-I (таблиця 1). Евойд також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та apoB/apoA-I.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Ів
(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	apoB	apoA-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 препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність

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 Ів (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»).

Діти

За даними досліджень у пацієнтів віком 10 – 17 років 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.

При прийомі 20 мг розувастатину один раз на добу у 40,5 % пацієнтів вдається досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.

Не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, ІМТ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження застосування дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі 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 P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметилловий 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 із плазми 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 у інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль в печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. 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 європейців; у індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної 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 у осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів із тяжкими 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 за участю пацієнтів із різними ступенями порушення печінкових функцій ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався 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 за участю транспортних білків OATP1B1 та VCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1

(OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Діти

Фармакокінетичні параметри у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років повністю не визначені. Невелике дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) за участю пацієнтів дитячого віку показало, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів. Також результати свідчать, що значних відхилень пропорційно дозам не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 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.

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.

Противоказання.

Евойд протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну <30 мл/хв);
- пацієнтам із міопатією;
- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;
- в період вагітності та 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 фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату в плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «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 препарату Евойд із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій 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 препарату 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 препарату 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, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, 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, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування препарату Евойд в 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 препаратом Евойд та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

Одночасне застосування препарату Евойд із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50%. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після препарату Евойд. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Еритроміцин

Одночасне застосування препарату 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 спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом

(інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування препарату Евойд з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу препарату Евойд потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Евойду слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату 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 гемфіброзилем доза Евойду 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).

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*
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
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, підтримуюча доза 75 мг протягом 24 год	20 мг, один раз на добу	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
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 ↑, відсутність змін ↔, зменшення – ↓.

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

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування препарату 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 препарату Евойд та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC 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 комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

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

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Евойду та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного АUC₍₀₋₂₄₎ та C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодія між Евойдом та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Фузидієва кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидієвою кислотою не проводились. Як і щодо інших статинів, повідомлялося про ефекти, пов'язані з м'язами, включаючи рабдоміоліз, в пострестраційний період при спільному застосуванні розувастатину та фузидієвої кислоти. Таким чином комбінація розувастатину і фузидієвої кислоти не рекомендована. По можливості рекомендується тимчасове припинення лікування розувастатином. Якщо це неможливо, стан пацієнта потрібно ретельно контролювати.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише за 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 препарат 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. Поодинокі 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. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. В такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності інших ймовірних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні 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 вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати 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 фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібрів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);
- супутнє застосування фібрів.

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

В період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування препарату 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 \leq 5 ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом 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 повідомлялося 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, 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 препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзілом, 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 гемфіброзілом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Евойд у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із 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 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 потім. Застосування препарату Евойд слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці 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 починати терапію препаратом Евойд.

У постреєстраційний період зрідка повідомлялося про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на фоні лікування препаратом Евойд розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інших причин не виявлено, не слід поновлювати лікування препаратом Евойд.

Раса

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Евойд (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів монголоїдної раси початкова доза Евойду становить 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у азійських пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Слід взяти до уваги підвищену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася у осіб, які застосовували розувастатин у сполученні із різними інгібіторами протеази у поєднанні із ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість лактози

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

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 спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого 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 із національними керівництвами.

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання НbA1c та рівня глюкози у сироватці крові. В деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

Розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу в плазмі крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Евойд та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні чи активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 1 рік. Після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»). Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, і довготривалий вплив розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання 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»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Евойд протипоказаний в період вагітності та 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 препарату в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього препарату, лікування слід негайно припинити.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування препаратом Евойд, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

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

Дослідження впливу препарату Евойд на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоімовірно, що Евойд впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в 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.

Препарат 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 ймовірність розвитку небажаних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). З огляду на те, що на фоні застосування препарату в дозі 40 мг небажані реакції виникають частіше, ніж при менших дозах (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 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 препарат 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 препарату 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 у 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 препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда–П’ю, відсутній. Евойд протипоказаний пацієнтам із активними захворюваннями печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження 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 препарату 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»).

Одночасне 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 внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними

інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію препаратом 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 препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовують 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 приймають перорально в дозах від 5 мг до 20 мг один раз на добу. 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. Безпека та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 10 років

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням препарату невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, препарат Евойд не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за 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-органными 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-органний клас	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія		
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості, в тому числі		

			ангіоневро- тичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет ¹				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморо- чення			Поліневро- патія, втрата пам'яті	Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари)
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
З боку шлунково- кишкового тракту	Запор, нудота, абдоміналь- ний 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	Артралгія	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосе- редкована некротизую- ча міопатія
З боку нирок та сечовидільної системи				Гематурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				Гінекомастія	
Загальні розлади та стан місяця 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 у <1% пацієнтів у деяких часових точках 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. В більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На фоні 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 чи без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; в 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. При застосуванні розувастатину також відмічалася підвищення рівнів HbA1c.

На фоні 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.

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

Зрідка у постреєстраційний період повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомлялося у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, звичайно 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 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.

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.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 12.06.2017.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
12.06.2017 № 651
Регистрационное удостоверение
№ UA/16075/01/01
UA/16075/01/02
UA/16075/01/03
UA/16075/01/04

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЭВОЙД
(AVOID)

Состав:

действующее вещество: розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатина кальция 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг или 41,6 мг, что эквивалентно розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг;

вспомогательные вещества: кальция цитрат, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, маннит (Е 421), лактоза безводная, кросповидон, магния стеарат;

пленочная оболочка (таблетки по 5 мг): поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), желтый закат FCF (Е 110), индигокармин (Е 132);

пленочная оболочка (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг): поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), специальный красный АС (Е 129), желтый закат FCF (Е 110), индигокармин (Е 132).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 5 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета;

таблетки по 10 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета;

таблетки по 20 мг: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета;

таблетки по 40 мг: таблетки продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А07.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Розувастатин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для уменьшения уровней холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез ЛПОНП, таким образом, уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамическое действие

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, повышает уровни холестерина ЛПВП. Он также уменьшает уровни апоВ, ХС-

неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень апоА-I (таблица 1). Эвойд также уменьшает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и апоВ/апоА-I.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb
(откорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	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

Терапевтический эффект достигается на протяжении 1 недели после начала применения препарата, 90 % максимального эффекта – через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и сохраняется в дальнейшем.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен в лечении взрослых с гиперхолестеринемией – с гипертриглицеридемией или без нее – независимо от расы, пола или возраста, а также пациентов особых групп, таких как больные диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

По объединенным данным исследований розувастатин эффективно снижает уровни холестерина у большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП приблизительно 4,8 ммоль/л) до целевых значений, установленных признанным руководством Европейского общества атеросклероза (EAS; 1998); приблизительно у 80 % пациентов, которые принимают розувастатин в дозе 10 мг, удается достичь нормативных целевых уровней ХС-ЛПНП согласно EAS (<3 ммоль/л).

Благоприятное влияние розувастатина у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией на показатели липидов и достижение целевых уровней отмечается при дозах от 20 до 80 мг. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС-ЛПНП снижается на 53 %. У 33 % пациентов достигаются нормативные уровни ХС-ЛПНП согласно EAS (<3 ммоль/л).

В общей популяции пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при приеме розувастатина в дозах 20 – 40 мг уровень ХС-ЛПНП снижается в среднем на 22 %.

Наблюдается аддитивный эффект розувастатина относительно снижения уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и относительно повышения уровней ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. раздел «Особенности применения»).

Дети

По данным клинических исследований у пациентов в возрасте 10 – 17 лет уровень ХС-ЛПНП уменьшился на 38,3 %, 44,6 % и 50,0 % соответственно в группах приема розувастатина в дозе 5, 10 и 20 мг по сравнению с 0,7 % в группе плацебо.

При приеме 20 мг розувастатина один раз в сутки у 40,5 % пациентов удается достичь целевого уровня ХС-ЛПНП меньше 2,8 ммоль/л.

Не было обнаружено какого-либо влияния на рост, массу, ИМТ или половое дозревание (см. раздел «Особенности применения»). Опыт клинического исследования применения детям и подросткам ограничен, и длительные эффекты розувастатина (>1 года) на половое созревание неизвестны.

Фармакокинетика.

Всасывание

Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается приблизительно через 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно

20 %.

Распределение

Розувастатин значительным образом захватывается печенью, являющейся основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается незначительному метаболизму (приблизительно 10 %). Исследование метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP2C9, немного меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными установленными метаболитами являются N-десметиловый и лактоновый метаболиты. N-десметил-метаболит приблизительно на 50 % менее активен по сравнению с розувастатином, лактоновый метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90 % активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Выведение

Приблизительно 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном состоянии с калом (вместе действующее вещество, которое всасывается и не всасывается), остальная часть выводится с мочой. Приблизительно 5 % выводится с мочой в неизменной форме. Период полувыведения с плазмы составляет приблизительно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса препарата из плазмы крови составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации – 21,7 %). Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, печеночный захват розувастатина осуществляется при участии мембранного транспортера OATP-C, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При многократном ежедневном применении параметры фармакокинетики не изменяются.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Не наблюдается клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией подобна фармакокинетики у взрослых добровольцев (см. раздел «Дети»).

Раса

Исследования фармакокинетики показали, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C_{max} приблизительно вдвое выше, чем у европейцев; у индейцев медианные значения AUC и C_{max} повышены приблизительно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимой разницы между пациентами европеоидной и негроидной рас.

Нарушения функции почек

В исследовании при участии пациентов с разными степенями нарушения функций почек изменений плазменных концентраций розувастатина или N-десметил-метаболита у лиц со слабой или умеренной недостаточностью отмечено не было. У пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) плазменные концентрации розувастатина были в 3 раза, а уровни N-десметил-метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, были приблизительно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушения функции печени

В исследовании при участии пациентов с разными степенями нарушения функций печени признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или меньше баллов по шкале Чайлда – Пью. Однако у двух пациентов, набравших 8 и 9 по шкале Чайлда – Пью, системная экспозиция была минимум

вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина пациентам, состояния которых оценивается в больше чем 9 баллов по шкале Чайлда – Пью, отсутствует.

Генетический полиморфизм

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит при участии транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую суточную дозу розувастатина.

Дети

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) при участии пациентов детского возраста показало, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально дозам не ожидается.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение гиперхолестеринемии

Взрослым, подросткам и детям в возрасте от 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например физических упражнений, снижение массы тела) является недостаточным.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другим липидоснижающим средствам лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. раздел «Фармакодинамика»), в качестве дополнения к коррекции других факторов риска.

Противопоказания.

Эвойд противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или какому-либо вспомогательному веществу препарата;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе со стойкими повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и какими-либо повышениями трансаминаз в сыворотке, трижды превышающими верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренсом креатинина <30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют надлежащие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам со склонностью к миопатии/рабдомиолизу.

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;

- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации препарата в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение препарата Эвойд с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

Циклоспорин

В период одновременного применения препарата Эвойд и циклоспорина значения AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше тех, что которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. таблицу 2). Эвойд противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. таблицу 2). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата Эвойд и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного анализа необходимости коррекции дозы препарата Эвойд, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

Гемфиброзил и другие липидоснижающие средства

Одновременное применение препарата Эвойд и гемфиброзила приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидоснижающие дозы (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их применяют отдельно.

Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение препарата Эвойд в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между препаратом Эвойд и эзетимибом, что может привести к нежелательным явлениям (см. раздел «Особенности применения»).

Антацидные препараты

Одновременное применение препарата Эвойд с суспензиями антацидов, содержащим гидроксид алюминия или магния, снижало концентрацию розувастатина в плазме крови приблизительно на 50 %. Этот эффект был менее выражен в случае применения антацидных

средств через 2 часа после препарата Эвойд. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

Одновременное применение препарата Эвойд и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Это взаимодействие может быть вызвано усиленной перистальтикой кишечника вследствие действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не ингибирует и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного P450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

При необходимости применения препарата Эвойд с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозицию розувастатина, дозу препарата Эвойд необходимо скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Эвойда следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. Максимальную суточную дозу препарата Эвойд следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, которая отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза Эвойда составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/атазанавир – 10 мг (увеличение в 3,1 раза), при одновременном применении с циклоспорином – 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

Таблица 2

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке убывания величины) по опубликованным данным клинических исследований

Режим дозирования лекарственного средства, которые взаимодействуют	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Клопидогрель 300 мг нагрузочная доза, поддерживающая доза 75 мг в течении 24 часов	20 мг, один раз в сутки	↑ 2 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↑ 1,9 раза
Элтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,4 раза **

Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг трижды в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↓ 20%
Байкалин 50 мг трижды в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	↓ 47%

* Данные, представленные как изменение в х раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде % изменений, представляют собой % разницу относительно показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений ↔, уменьшение - ↓.

** Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах препарата Эвойд, в таблице представлены наиболее значимые соотношения.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К

Как и относительно других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения препарата Эвойд или при повышении его дозы у пациентов, которые одновременно принимают антагонисты витамина К (например варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МНС). Прекращение применения препарата Эвойд или уменьшение его дозы может привести к снижению МНС. В таких случаях желателен надлежащий мониторинг МНС.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

Одновременное применение препарата Эвойд и пероральных контрацептивов приводило к повышению АУС этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое повышение следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных относительно фармакокинетики препаратов у пациентов, которые одновременно применяют Эвойд и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и переносилась хорошо.

Другие лекарственные средства

По данным специальных исследований, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Лопинавир/ритонавир

В фармакологическом исследовании сопутствующее применение Эвойда и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг), у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного АУС₍₀₋₂₄₎ и С_{max} для розувастатина соответственно. Взаимодействие между Эвойдом и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

Фузидиевая кислота

Исследование взаимодействия розувастатина с фузидиевой кислотой не проводилось. Как и относительно других статинов, сообщалось об эффектах связанных с мышцами, включая рабдомиолиз, в пострегистрационный период при совместном применении розувастатина и фузидиевой кислоты. Таким образом комбинация розувастатина и фузидиевой кислоты не рекомендована. По возможности рекомендуется временное прекращение лечения

розувастатином. Если это невозможно, состояние пациента должно тщательно контролироваться.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только при участии взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

Особенности применения.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полоскам и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, которые лечились высокими дозами розувастатина, в частности 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывной. Протеинурия не была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. раздел «Побочные реакции»). Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, которые принимают препарат в дозе 40 мг, в ходе наблюдения следует регулярно проверять функцию почек.

Влияние на скелетную мускулатуру

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз, наблюдались у пациентов, которые принимали розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Единичные случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, которая клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной креатинкиназы, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В таком случае могут потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

Уровень креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии других вероятных причин повышения КК, которые могут затруднять интерпретацию результатов. Если исходные уровни КК значительно повышены (> 5 раз выше ВНГ), в течение 5 – 7 дней необходимо сделать повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что исходное значение КК более чем в 5 раз превышает ВНГ, применение препарата начинать не следует.

Перед началом лечения

Эвойд, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии/рабдомиолизу. К факторам такого риска относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связанный с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные уровни КК

значительно повышены (> 5 раз выше ВГН), лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабости или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровень КК. Применение препарата следует прекратить, если уровни КК значительно повышены (> 5 раз выше ВГН) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни КК \leq 5 ВГН). В случае исчезновения симптомов и возвращения уровня КК к норме можно восстановить терапию препаратом Эвойд или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в наименьшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровни КК у асимптомных пациентов нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ являются слабость проксимальных мышц и повышение уровня креатинкиназы в сыворотке, которые сохраняются даже после отмены статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного влияния на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, которые принимали розувастатин и сопутствующие препараты. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому применять Эвойд в сочетании с гемфиброзил не рекомендуется. Пользу дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Эвойд в комбинации с фибратами или ниацином необходимо тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Эвойд не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующими о миопатии или возможности развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (таких как сепсис, гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные расстройства или неконтролируемые судороги).

Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Эвойд следует с осторожностью применять пациентам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проверять биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца после того. Применение препарата Эвойд следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в пострегистрационный период была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь, прежде чем начинать терапию препаратом Эвойд.

В пострегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения препаратом Эвойд развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить прием препарата. Если другие причины не обнаружены, не следует возобновлять лечение препаратом Эвойд.

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов

необходима коррекция дозировки препарата Эвойд (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов монголоидной расы начальная доза Эвойда должна составлять 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме была замечена у азиатских пациентов (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание повышенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, которые принимали розувастатин в сочетании с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как пользу от снижения уровня липидов при помощи препарата Эвойд у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Эвойда у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Эвойда не скорректирована (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять этот препарат.

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на интерстициальную болезнь легких применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6 – 6,0 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль согласно национальным руководствам.

Как и относительно других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA_{1c} и уровней глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать граничное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

Розувастатин в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола в плазме крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Эвойд и других лекарственных средств, способных снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру у детей в возрасте от 10 до 17 лет, которые принимали розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. раздел «Фармакодинамика»). Опыт клинических исследований применения препарата детям и подросткам ограничен, и долговременное влияние применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестно.

В клиническом исследовании у детей и подростков, которые принимали розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше ВНГ и симптомы со стороны мышц

после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Эвойд противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременет в период применения этого препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко человека и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Эвойд, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко человека нет (см. раздел «Противопоказания»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния препарата Эвойд на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические свойства препарата, маловероятно, что Эвойд окажет влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учесть возможность головокружения в период лечения.

Способ применения и дозы.

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, в соответствии с рекомендациями текущих общепринятых руководств.

Препарат Эвойд можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, которые ранее не применяли статины, так и для переведенных на препарат с приема другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровни холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. При необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения препарата в дозе 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у больных с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь цели лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). В начале приема препарата в дозе 40 мг рекомендуется наблюдение специалистами.

Предотвращение нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследовании снижения риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг в сутки (см. раздел «Фармакодинамика»).

Пациенты пожилого возраста

Рекомендованная начальная доза для пациентов старше 70 лет составляет 5 мг (см. раздел «Особенности применения»). Другая коррекция дозы в силу возраста не нужна.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не

требуется.

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. Применение препарата Эвойд пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени, которые оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлда - Пью, повышение системной экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако у лиц с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлда - Пью системная экспозиция росла (см. раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов целесообразной является оценка функции почек (см. раздел «Особенности применения»). Опыт применения препарата пациентами, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлда - Пью, отсутствует. Эвойд противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»).

Раса

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованная начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг; доза 40 мг таким пациентам противопоказана.

Генетический полиморфизм

Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациентам с известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую суточную дозу препарата Эвойд.

Пациенты со склонностью к развитию миопатии

Рекомендованная начальная доза для пациентов с факторами риска развития миопатии составляет 5 мг (см. раздел «Особенности применения»).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении Эвойда с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира и/или типранавиром; см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости временно прервать терапию препаратом Эвойд. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Эвойдом избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск вследствие сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата Эвойд (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

Применение препарата детям должен проводить только специалист.

Применяют детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше по Таннеру и девушки, у которых менструации начались не менее года назад).

Обычная начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат обычно принимают перорально в дозах от 5 мг до 20 мг один раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимостью препарата, следуя рекомендациям по лечению детей (см. раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах выше 20 мг в этой популяции не исследовались.

Таблетки по 40 мг не назначают детям.

Дети до 10 лет

Опыт лечения детей до 10 лет ограничен применением препарата небольшому количеству пациентов (от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, препарат Эвойд не рекомендуется применять детям до 10 лет.

Передозировка.

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматично и при необходимости провести поддерживающие мероприятия. Нужно контролировать функции печени и уровень КК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

Побочные реакции.

Нежелательные явления, отмечающиеся при применении розувастатина, обычно легкие и временные.

В таблице 3 представлен профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта пострегистрационного применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органным классам.

По частоте побочные реакции распределены следующим образом: частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 3

Нежелательные реакции по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения

Системно-органный класс	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			Тромбоцитопения		
<i>Со стороны иммунной системы</i>			Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек		
<i>Эндокринные расстройства</i>	Сахарный диабет ¹				
<i>Психические расстройства</i>					Депрессия
<i>Со стороны нервной системы</i>	Головная боль, головокружение			Полинейропатия, потеря памяти	Периферическая нейропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары)
<i>Со стороны органов дыхания, грудной клетки</i>					Кашель, одышка

<i>и средостения</i>					
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Запор, тошнота, абдоминальная боль		Панкреатит		Диарея
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит	
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>		Зуд, сыпь, крапивница			Синдром Стивенса–Джонсона
<i>Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани</i>	Миалгия		Миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз	Артралгия	Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
<i>Со стороны почек и мочевыделительной системы</i>				Гематурия	
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				Гинекомастия	
<i>Общие нарушения и состояние места введения</i>	Астения				Отек

¹ Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, получавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения «++» или более наблюдались у $<1\%$ пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозах 10 и 20 мг и у примерно 3% – при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания белка от нуля или следов до значения «+» наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным

клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений на сегодняшний день не обнаружено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина отмечены случаи гематурии; по данным клинических исследований частота ее мала.

Влияние на скелетную мускулатуру

Поражение скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит) и изредка рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее, были отмечены при применении любых доз розувастатина, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней КК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомным и временным. Если уровни КК повышены (> 5 раз выше ВГН), лечение следует прекратить (см. раздел «Особенности применения»).

Влияние на печень

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомным и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты:

Расстройство половой функции.

Отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолизе, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе пострегистрационного применения розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию, как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщалось спонтанно из популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка в пострегистрационный период сообщалось о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно носят легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления симптомов (от 1 дня до годов) и до исчезновения симптомов (медиана – 3 недели).

Дети

Повышение уровня креатинкиназы > 10 раз выше ВГН и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельном клиническом исследовании у детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобным таковому у взрослых.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг № 30 (10×3) или №60 (10×6) в блистерах (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя ООО Биофарм, Польша).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 12.06.2017.