ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КРЕСТОР
(CRESTOR®)

Склад:
діюча речовина: розувастатин;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину у вигляді 5,20 мг, 10,40 мг, 20,80 мг або 41,60 мг розувастатину кальцію;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат; плівкова оболонка: лактоза, моногідрат; гіпромелоза, гліцерол триацетат, титану діоксид (Е 171), для таблеток по 5 мг – заліза оксид жовтий (Е 172);
для таблеток по 10 мг, 20 мг, 40 мг– заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 5 мг – жовта, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 7 мм (діаметр), вигравійована таблетка; на лицьовому боці "ZD4522 5", з іншого боку нічого;
таблетки по 10 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 7 мм (діаметр), вигравійована таблетка; на лицьовому боці "ZD4522 10", з іншого боку нічого.
таблетки по 20 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, кругла, двоопукла, приблизно 9.1 мм (діаметр), вигравійована таблетка; на лицьовому боці "ZD4522 20", з іншого боку нічого.
таблетки по 40 мг – рожева, вкрита плівковою оболонкою, овальна, двоопукла, приблизно 11.5 х 7.1 мм (довжина х ширина), вигравійована таблетка; на лицьовому боці "ZD4522", з іншого боку"40".

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, орган-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
Крестор знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні апоВ, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень апоА-І (таблиця 1). Крестор також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та апоВ/апоА-І.

Таблиця 1

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

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-неЛПВЩ	апоВ	апоА-І
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

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

За об'єднаними даними досліджень фази III Крестор ефективно знижував рівні холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (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 приймали препарат у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативних цільових рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У великому дослідженні 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією приймали Крестор у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози. Сприятливий вплив препарату на показники ліпідів та досягнення цільових рівнів відзначався при всіх дозах. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС-ЛПНЩ знизився на 53%. У 33% пацієнтів було досягнуто нормативних рівнів ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні посиленого титрування доз відповідь на застосування препарату Крестор у дозах 20-40 мг вивчалася у 42 пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22%.

У клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігався адитивний ефект препарату Крестор на зниження рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС-ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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

У post-hoc аналізі даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням >20% за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) спостерігалося значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p=0,028), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зменшення абсолютного ризику становило 8,8 випадків на 1000

пацієнто-років. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій групі високого ризику (p=0,193). У post-hoc аналізі даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥5% за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) спостерігалося значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що охоплювала смерть від серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p=0,0003), у групі розувастатину порівняно з плацебо. Зниження абсолютного ризику, вираженого за частотою подій, становило 5,1 випадків на 1000 пацієнто-років. Показник загальної смертності у цій підгрупі високого ризику лишався незміненим (p=0,076).
У дослідженні JUPITER 6,6% учасників групи прийому розувастатину та 6,2% учасників групи плацебо припинили застосування досліджуваного препарату через небажані явища. Найбільш частими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування, були: міалгія (0,3% у групі розувастатину, 0,2% − плацебо), абдомінальний біль (0,03% у групі розувастатину, 0,02% − плацебо) та висип (0,02% у групі розувастатину, 0,03% − плацебо). Найбільш частими небажаними явищами, що спостерігалися у групі розувастатину із частотою, більшою або рівною відзначеній у групі плацебо, були інфекції сечових шляхів (8,7% у групі розувастатину, 8,6% − плацебо), назофарингіт (7,6% у групі розувастатину, 7,2% − плацебо), біль у спині (7,6% у групі розувастатину, 6,9% − плацебо) та міалгія (7,6% у групі розувастатину, 6,6% − плацебо).
Діти
У подвійному сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні (n=176, 97 учасників чоловічої та 79 − жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом (n=173, 96 учасників чоловічої та 77 − жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10-17 років (на II-IV стадії розвитку за Таннером, дівчата, у яких менструації почалися щонайменше 1 рік тому) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 12 тижнів отримували розувастатин у дозі 5, 10 або 20 мг/добу або плацебо, після чого всі учасники щодня приймали розувастатин протягом 40 тижнів. На початку дослідження приблизно 30% пацієнтів були віком 10-13 років та приблизно 17%, 18%, 40% та 25% із них знаходились на II, III, IV та V стадії розвитку за Таннером відповідно.
Рівень ХС-ЛПНЩ зменшився на 38,3%, 44,6% та 50,0% відповідно у групах прийому розувастатину в дозі 5, 10 та 20 мг порівняно із 0,7% у групі плацебо.
Наприкінці 40-тижневого періоду відкритого титрування дози для досягнення цільового рівня (максимальна доза становила 20 мг один раз на добу) у 70 із 173 пацієнтів (40,5%) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л.
Після 52 тижнів досліджуваного лікування не було виявлено жодного впливу на ріст, масу, ІТМ або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід клінічного дослідження дітей та підлітків обмежений, і довготривалі ефекти розувастатину (>1 року) на статеве дозрівання невідомі. Це дослідження (n=176) не прийнятне для порівняння рідких небажаних явищ.

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-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50% менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90% активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.
Виведення
Приблизно 90% дози розувастатину виводиться у незміненому стані з калом (разом всмоктана та

невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5% виводиться із сечею у незміненій 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 щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера ОАТР-С, 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 спостерігалося клінічного значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною 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 європеоідної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

У дослідженні у 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 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 Чайлд-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 8 та 9 за шкалою Чайлд-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 Чайлд-П'ю, відсутній

Генетичний поліморфізм

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу препарату Крестор.

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 18 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 IIa, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) 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 ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є недоречним.
Профілактика серцево-судинних порушень
Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.
Крестор 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 для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату Крестор 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 супутнього застосування препарату Крестор та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Крестор протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ « Протипоказання»).
Супутнє застосування не впливало на концентрації 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 Крестор та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Крестор, виходячи із очікуваного 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 ліпідознижуючі засоби

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

Виходячи із даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак, можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижуючі дози (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти 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 Крестор в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 рази (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між препаратом Крестор та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

Одночасне застосування препарату Крестор 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 Крестор. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Еритроміцин

Одночасне застосування препарату Крестор та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20%, а C_{max} – на 30%. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, 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 Крестор з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Крестор потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Крестору слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Крестор слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг /добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза Крестору 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
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	Не відомо	↑ 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 х 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 Крестор, 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 Крестор 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 Крестор або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування препарату Крестор та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26% та 34% відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів.Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують Крестор 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 взаємодії клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Лопінавір/ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Крестору 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 $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} для розувастатину відповідно. Взаємодія між Крестором та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами Крестору, зокрема40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. 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 Крестор 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 Крестору, у постмаркетинговому періоді була вищою при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксизмальною 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 можливих альтернативних 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 ВНМ, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Крестор, як і решту інгібіторів 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 фібратів;
– 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 фібратів.
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 х разів вище ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 х ВМН). Уразі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Крестор або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптоматичних 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 Крестор 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 гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати Крестор у комбінації із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Крестор 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»).
Крестор 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 електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).
Вплив на печінку
Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Крестор слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.
Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування препарату Крестор 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 післяреєстраційному періоді 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 Крестор.
У післяреєстраційному періоді зрідка повідомлялося про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на фоні лікування препаратом Крестор розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, негайно припиніть прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не поновлюйте лікування препаратом Крестор.
Раса
Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Крестор (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської

раси початкова доза Крестору повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у азійських пацієнтів (див.розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика». Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася у осіб які застосовували розувастатин супутньо із різними інгібіторами протеази у поєднанні із ритонавіром. Слід обміркувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Крестор у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Крестору у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Крестору 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). Уразі 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/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

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

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалося зростання HbA1c та рівнів 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.

У клінічних дослідженнях було показано, що Крестор як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Крестор 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 підлікам обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

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.

Крестор 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 Крестор, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дослідження впливу препарату Крестор на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що Крестор чинитиме вплив 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, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.
Препарат Крестор 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 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 у хворих 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 Крестор пацієнтам із тяжкими порушеннями ниркових функції протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).
Пацієнти із порушеннями функції печінки
У пацієнтів із порушеннями печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалося. 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. Крестор

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 Крестор.
Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії
Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).
Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування
Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні Крестору 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 Крестор. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із Крестором уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату Крестор (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 у невеликої кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Таким чином, препарат Крестор 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 малоймовірна.

Побічні реакції.
Небажані явища, що відзначаються при застосуванні Крестору, зазвичай легкі та тимчасові. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4% пацієнтів, які застосовували Крестор, вийшли із дослідження через небажані реакції.

У нижченаведеній таблиці представлений профіль небажаних реакцій на розувастатин за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органними класами (СОК).
За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часті (≥1/100 та <1/10), нечасті (≥1/1000 та <1/100), рідкі (≥1/10000 та <1/1000), дуже рідкі (<1/10 000), невідомої частоти (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Небажані реакції за даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного 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 ангіоневротичний набряк		
Ендокринні розлади	Цукровий діабет[1]				
Психічні розлади					Депресія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення			Поліневропатія, втрата пам'яті	Периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари)
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння					Кашель, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, абдомінальний біль		Панкреатит		Діарея
З боку гепатобіліарної системи			Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Жовтяниця, гепатит	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висип, кропив'янка			Синдром Стівенса-Джонсона

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія		Міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз	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 місця введення	Астенія				Набряк

[1] Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥5,6 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували Крестор. 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 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 препарату Крестор 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 Крестору, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів КК; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним 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, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалося 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 післяреєстраційного застосування препарату Крестор 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 післяреєстраційному періоді повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, 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 за участю 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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці (для таблеток по 5, 10 та 20 мг); по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці (для таблеток по 40 мг)

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
АстраЗенека ЮК Лімітед / AstraZeneca UK Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, Чешир, SK10 2NA, Велика Британія/
Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom.