

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.06.13 № 507

Реєстраційне посвідчення
№ UA/12971/01/01
№ UA/12971/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.07.2016 № 685

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛІВАС 10
(CLIVAS 10)

КЛІВАС 20
(CLIVAS 20)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг) або 20,8 мг розувастатину кальцію (у перерахуванні на розувастатин 20 мг);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, магнію гідроксид, кальцію карбонат, натрію карбонат безводний, кремнію діоксид (колоїдний гідрофобний), кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат;

суміш для плівкового покриття: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, покриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину (ХС) та катаболізм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

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.

Розувастатин зменшує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-

ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпропротеїну А-I (АпоА-I), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-I.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та триває надалі.

Клінічна ефективність.

Розувастатин ефективний для дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії незалежно від раси, статі або віку, у тому числі для пацієнтів із цукровим діабетом та сімейною гіперхолестеринемією.

У 80 % пацієнтів з гіперхолестеринемією Іа та Ів типу (середній базовий рівень ХС-ЛПНЩ становить приблизно 4,8 ммоль/л) на тлі прийому препарату у дозі 10 мг рівень ХС-ЛПНЩ досягає значень < 3 ммоль/л.

Адитивний ефект спостерігається в комбінації з фенофібратом відносно до вмісту тригліцеридів та з ніотиновою кислотою відносно до вмісту ХС-ЛПВЩ.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл.

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин захоплюється в печінці. Об'єм його розподілу становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми, в основному з альбуміном.

Метаболізм.

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є СYP2С9, дещо меншу роль відіграють 2С19, 3А4 та 2D6. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметиловий та лактоновий метаболіти. N-дисметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти клінічно неактивні. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення.

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями. Інша частина виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній кліренс становить приблизно 50 л/год, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь мембранний транспортер ОАТР-С, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність.

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі популяції хворих.

Вік та стать.

Відсутній клінічно значущий вплив віку та статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців.

Етнічні групи.

Відомо, що дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення АUC та C_{max} приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення АUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 рази. Фармакокінетичний аналіз етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед представників європеїдної та негроїдної рас.

Хворі з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Хворі з печінковою недостатністю.

У хворих з різними ступенями печінкової недостатності з балом 7 та нижче за шкалою Чайлда-П'ю не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення приблизно в 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з більш низькими показниками за шкалою Чайлда-П'ю. Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм.

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з 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 з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам з 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. Відомо, що 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 пропорційних до доз не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії.

Дорослі та діти віком від 10 років. Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, у тому числі гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія) або змішана дисліпідемія (тип Ів) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (таких як фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатніми.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія як доповнення до дієти та інших ліпідознижувальних засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли такі види лікування є недоречними.

Профілактика серцево-судинних порушень.

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини;
- активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН);
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;

- період вагітності та годування груддю;
- жінкам репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин.

Інгібітори транспортних білків.

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування препарату Клівас 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»).

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину було в середньому в 7 разів вищим, ніж у здорових добровольців. Клівас протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не впливало на плазмову концентрацію циклоспорину.

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати.

Супутнє застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до 2-кратного підвищення C_{max} та AUC розувастатину. З огляду на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або рівні 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо, тому що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Доза Клівасу 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів. Лікування Клівасом у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.

Езетиміб.

Одночасне застосування розувастатину та езетимібу у пацієнтів з гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 рази. Не можна виключити фармакодинамічної взаємодії між Клівасом та езетимібом, що може призвести до побічних ефектів.

Інгібітори протеази.

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати експозиції розувастатину.

Відомо, що у ході фармакологічного дослідження супутнє застосування розувастатину 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.

Одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази атазанавір/ритонавір (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування препарату Клівас та деяких комбінацій інгібіторів протеази

можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Клівас, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Антацидні препарати.

Однчасне застосування розувастатину та антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижує концентрації розувастатину приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення цієї взаємодії не вивчалось.

Еритроміцин.

Однчасне застосування Клівасу та еритроміцину знижувало $AUC_{(0-t)}$ розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450.

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує та не індукує ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому взаємодії між препаратами, пов'язаної з метаболізмом, опосередкованим цитохромом P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину.

При необхідності застосування препарату Клівас з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Клівас потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Клівасу слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Клівас слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза Клівасу становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 разу), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 разу). При одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 разу).

*Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину
(AUC ; у порядку зменшення величини)*

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 разу
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 разу
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 разу
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 разу
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 разу
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 разу
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 разу
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 разу

Дронедарон 400 мг двічі на добу	не відомо	↑ 1,4 разу
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 разу **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 разу **
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 в 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 розувастатину, в таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби.

Антагоністи вітаміну К.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, початок лікування Клівасом або поступове підвищення його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Після відміни Клівасу або зменшення дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ).

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АУС етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак така комбінація широко застосовувалася жінкам у ході клінічних досліджень та переносилась добре.

Інші лікарські засоби.

З огляду на дані спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

Діти.

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки.

У пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно каналцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не свідчила про гостре або

прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок відзначалися частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка – рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при дозах > 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в поодиноких випадках повідомлялося про розвиток рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, траплялися частіше при дозі 40 мг.

Визначення рівня креатинфосфокінази.

Рівні креатинфосфокінази не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення креатинфосфокінази, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початковий рівень креатинфосфокінази значно підвищений (> 5 разів верхньої межі норми), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень > 5 разів верхньої межі норми, починати лікування не слід.

Перед початком лікування.

Клівас, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату в плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід починати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КФК (> 5 x ВМН).

У період лікування.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясований м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КФК. Слід припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені (> 5 x ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК ≤ 5 x ВМН). Якщо симптоми минають та рівень КФК повертається до норми, Клівас або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

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 креатинфосфокінази у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Відомо, що у ході клінічних досліджень у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів,

які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази з похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзілом, циклоспорином, ніотиною кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзіл підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому Клівас не рекомендовано застосовувати у комбінації з гемфіброзілом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні Клівасу із фібратами або ніацином потрібно порівняти з потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування Клівасу в дозі 40 мг та фібратів протипоказано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

Клівас не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, значне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку.

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Клівас слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі.

Біохімічні показники функції печінки рекомендовано перевірити перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування Клівасу слід припинити або зменшити дозу. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялося частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування Клівасу.

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

Раса.

Відомо, що у ході досліджень фармакокінетики спостерігалось зростання системної експозиції у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями приблизно удвічі. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування препарату Клівас (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза Клівасу повинна становити 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у азійських пацієнтів (див. розділ «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 в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Клівас у пацієнтів з ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину в плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Клівасу у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Клівасу не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтерстиціальне захворювання легень.

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень (диспное,

непродуктивний кашель та погіршення загального стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка)), застосування статинів потрібно 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 з національними керівництвами.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалася зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові.

У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

Відомо, що розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Клівас 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. За вказаний період досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було. Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (> 1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

У дітей, які приймали розувастатин, підвищення рівня КФК > 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.

Клівас протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку під час прийому Клівасу повинні застосовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату в період вагітності. Якщо пацієнтка вагітніє в період застосування 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 Клівас, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко людини немає.

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

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості, малоімовірно, що розувастатин впливатиме на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування препаратом Клівас.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватися і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, беручи до уваги поточні рекомендації.

Клівас можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати, але можна ділити. Запивати водою.

Лікування гіперхолестеринемії.

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень вмісту холестерину у пацієнтів та можливий серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. далі). За необхідності через 4 тижні дозу можна збільшити. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж за менших доз, титрувати дозу до максимального рівня 40 мг слід лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату за дози 20 мг, і які повинні перебувати під регулярним наглядом. На початку застосування дози 40 мг рекомендований нагляд спеціаліста.

Профілактика серцево-судинних порушень.

Під час дослідження зниження ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи добова доза препарату становила 20 мг. Пацієнтам з гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій щодо дозування для лікування гіперхолестеринемії.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок.

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Клівасу протипоказано у будь-яких дозах.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки.

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 балами або менше за шкалою Чайлда-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній. Клівас протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії.

Раса.

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція розувастатину. Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг. Застосування дози 40 мг протипоказане. Максимальна добова доза становить 20 мг.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана деяким з таких пацієнтів. Максимальна добова доза становить 20 мг.

Генетичний поліморфізм.

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину. Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу препарату.

Супутнє застосування.

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (у тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину в плазмі внаслідок взаємодії із цими транспортними білками (наприклад циклоспорином та певними інгібіторами протеази, у 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 Клівас. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів з Клівасом уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовують дітям віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, у яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей з 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. Перед початком терапії розувастатином дітям слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну діету, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність лікарського засобу в дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Діти віком до 10 років.

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений. Тому розувастатин не рекомендується застосовувати дітям віком до 10 років.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендується підтримуюча терапія. Потрібен контроль функції печінки та рівнів КФК. Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

Побічні реакції наведено нижче відповідно до частоти виникнення: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

Ендокринні розлади: часто – цукровий діабет¹.

Порушення з боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; дуже рідко – поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома – периферична невропатія, порушення сну, у тому числі безсоння та нічні кошмари.

Психічні розлади: частота невідома – депресія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: частота невідома – кашель, диспное.

З боку травного тракту: часто – запор, нудота, біль у животі; рідко – панкреатит; частота невідома – діарея.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення рівня печінкових трансаміназ; дуже рідко – жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висип, кропив'янка; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – міалгія; рідко – міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз; дуже рідко – артралгія; частота невідома – порушення з боку сухожилів, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку нирок: дуже рідко – гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – гінекомастія.

Загальний стан: часто – астенія; частота невідома – 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 у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

Вплив на нирки.

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до значення ++ або більше зареєстровані у деяких часових точках у $< 1\%$ пацієнтів, які приймали розувастатин у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до значення + спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникла спонтанно при продовженні застосування розувастатину. З огляду даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, і дані клінічних досліджень свідчать про її низьку частоту.

Вплив на скелетну мускулатуру.

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (у тому числі міозит) та рідко рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігались при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг.

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

Вплив на печінку.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів НbА1с.

При застосуванні деяких статинів повідомлялося про такі небажані явища:

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

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

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

Зрідка при клінічному застосуванні 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, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів (від 1 дня до років) та до їх зникнення (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 дітей порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей був подібним до такого у дорослих.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

Дата останнього перегляду. 07.07.2016 р.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до

ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124

тел/факс: +38 044 281 2333