ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
15.03.2022 № 487
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15855/01/01
№ UA/15855/01/02
№ UA/15855/01/03
№ UA/15855/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУВАСТАТИН ІС

Склад:
діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin);
1 таблетка містить розувастатину кальцію 5,2 мг (у перерахунку на розувастатин 5 мг) або розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахунку на розувастатин 10 мг), або розувастатину кальцію 20,8 мг (у перерахунку на розувастатин 20 мг), або розувастатину кальцію 41,6 мг (у перерахунку на розувастатин 40 мг);
допоміжні речовини: MicroceLac® 100 (лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна), кальцію гідрофосфат дигідрат, кросповідон, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), триацетин, полісорбат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група.
Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зниження рівня холестерину.
Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.
Фармакодинамічні ефекти
Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також знижує рівень аполіпопротеїну В (АпоВ), холестерину, не пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності (ХС-неЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), тригліцеридів у складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ТГ-ЛПДНЩ) та підвищує рівень аполіпопротеїну А-1

(АпоА-1) (див. табл. 1). Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС / ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та АпоВ/АпоА-1.

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-1
Плацебо	13	–7	–5	3	–3	–7	–3	0
5	17	–45	–33	13	–35	–44	–38	4
10	17	–52	–36	14	–10	–48	–42	4
20	17	–55	–40	8	–23	–51	–46	5
40	18	–63	–46	10	–28	–60	–54	0

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії лікарським засобом, 90 % максимального ефекту — через 2 тижні. Максимальна терапевтична відповідь зазвичай досягається через 4 тижні та зберігається надалі.

Клінічна ефективність та безпека

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

За об'єднаними даними досліджень фази III розувастатин продемонстрував ефективність у лікуванні більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній вихідний рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) з досягненням цільових значень, рекомендованих Європейським товариством з вивчення атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали розувастатин у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативного цільового рівня ХС-ЛПНЩ, рекомендованого EAS (< 3 ммоль/л).

У великому дослідженні за участю 435 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймали розувастатин у дозах від 20 до 80 мг за схемою посиленого титрування дози, відзначали сприятливий вплив лікарського засобу на ліпідні показники та досягнення цільових рівнів при застосуванні всіх доз. Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів лікування) рівень ХС-ЛПНЩ знизився на 53 %. У 33 % пацієнтів було досягнуто нормативного рівня ХС-ЛПНЩ, рекомендованого EAS (< 3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні з посиленим титруванням доз відповідь на застосування розувастатину в дозах 20–40 мг вивчали у 42 пацієнтів (включаючи 8 дітей) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. У загальній популяції рівень ХС-ЛПНЩ знизився в середньому на 22 %.

У клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів спостерігали додаткову ефективність розувастатину у зниженні рівня тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом, а також у підвищенні рівня ХС-ЛПВЩ при комбінованому застосуванні з ніацином (нікотиновою кислотою) (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому, подвійно 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 1 раз на добу або розувастатин у дозі 40 мг, або плацебо протягом 2 років. Порівняно із плацебо розувастатин значуще 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 серцево-судинних подій ще не виявлено. До цього дослідження було залучено пацієнтів з низьким ризиком ішемічної хвороби серця, які не є представниками цільової популяції застосування розувастатину у дозі 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати лише пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних розладів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні JUPITER (Обґрунтування застосування статинів для первинної профілактики: інтервенційне дослідження розувастатину) вплив розувастатину на частоту виникнення серйозних атеросклеротичних серцево-судинних подій оцінювали у 17 802 учасників чоловічої (≥ 50 років) та жіночої (≥ 60 років) статі. Учасники дослідження були випадковим чином рандомізовані до двох груп та приймали 1 раз на добу або розувастатин у дозі 20 мг (n = 8901), або плацебо (n = 8901) в середньому протягом 2 років. Концентрації ХС-ЛПНЩ зменшилися на 45 % (p < 0,001) у групі розувастатину порівняно з групою плацебо.

За результатами post-hoc аналізу даних підгрупи пацієнтів високого ризику із вихідним значенням > 20 % за Фрамінгемською шкалою (1558 учасників) відзначали значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала смерть внаслідок серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,028), у групі розувастатину порівняно з групою плацебо. Зниження абсолютного ризику подій становило 8,8 випадку на 1000 пацієнтороків. Показник загальної смертності лишався незміненим у цій підгрупі високого ризику (p = 0,193). За результатами post-hoc аналізу даних підгрупи високого ризику (9302 учасники загалом) із вихідним значенням ≥ 5 % за шкалою SCORE (екстрапольовано з метою включення даних учасників віком понад 65 років) відзначали значуще зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала смерть внаслідок серцево-судинних подій, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,0003), у групі розувастатину порівняно з групою плацебо. Зниження абсолютного ризику подій становило 5,1 випадку на 1000 пацієнтороків. 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 лікарського засобу 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 спостерігали у групі розувастатину із частотою, більшою або рівною відзначеній у групі плацебо, були інфекції сечовивідних 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).

Педіатрична популяція

У подвійно сліпому, рандомізованому, багатоцентровому, плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні (n = 176; 97 учасників чоловічої та 79 — жіночої статі) із подальшим 40-тижневим періодом (n = 173; 96 учасників чоловічої та 77 — жіночої статі) відкритого титрування дози розувастатину пацієнти віком 10–17 років (II–V 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 мг, 10 мг або 20 мг на 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 мг, 10 мг і 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 1 раз на добу) у 70 зі 173 пацієнтів (40,5 %) вдалося досягти цільового рівня ХС-ЛПНЩ менше 2,8 ммоль/л. Після 52 тижнів лікування в межах дослідження не було виявлено впливу на ріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ) або статеве дозрівання (див. розділ «Особливості застосування»). Це дослідження (n = 176) не було прийнятним для порівняння рідкісних небажаних явищ.

Ефективність та безпеку застосування розувастатину також вивчали у 2-річному відкритому дослідженні з титруванням дози до цільового рівня за участю 198 дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 6 до 17 років (88 учасників чоловічої статі та 110 — жіночої статі, < II–V стадії розвитку за Таннером). Початкова доза для всіх пацієнтів становила 5 мг розувастатину 1 раз на добу. Пацієнтам віком від 6 до 9 років (n = 64) дозу титрували до максимальної дози 10 мг 1 раз на добу, а пацієнтам віком від 10 до 17 років (n = 134) — до максимальної дози 20 мг 1 раз на добу. Після 24 місяців лікування розувастатином середнє значення відсоткового зниження рівня ХС-ЛПНЩ від вихідного рівня, визначене за методом найменших квадратів, становило –43 % (вихідний рівень: 236 мг/дл, місяць 24: 133 мг/дл). Для кожної вікової групи — від 6 до < 10 років, від 10 до < 14 років і від 14 до < 18 років — середнє значення відсоткового зниження рівня ХС-ЛПНЩ від вихідного рівня, визначене за методом найменших квадратів, становило –43 % (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл), –45 % (вихідний рівень: 234 мг/дл, місяць 24: 124 мг/дл) та –35 % (вихідний рівень: 241 мг/дл, місяць 24: 153 мг/дл) відповідно. Результатом застосування розувастатину у дозах 5 мг, 10 мг і 20 мг також були статистично значущі середні зміни порівняно з вихідними рівнями таких вторинних змінних величин ліпідів і ліпопротеїнів: ХС-ЛПВЩ, загальний ХС, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ, АпоВ, АпоВ/АпоА-1. Зміна кожного з цих показників демонструвала поліпшення ліпідного обміну і зберігалася протягом 2 років. Після 24 місяців лікування впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Особливості застосування»).

У рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому, перехресному дослідженні вивчали ефективність застосування розувастатину в дозі 20 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо за участю 14 дітей та підлітків (віком від 6 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Дослідження включало активну 4-тижневу підготовчу фазу з дотриманням дієти, під час якої пацієнти приймали розувастатин у дозі 10 мг, перехресну фазу, що складалася з 6-тижневого періоду лікування розувастатином у дозі 20 мг із попереднім або подальшим 6-тижневим лікуванням плацебо, та 12-тижневу підтримувальну фазу, протягом якої всі пацієнти отримували розувастатин у дозі 20 мг. Пацієнти, які перебували на терапії езетимібом або аферезом, продовжували отримувати це лікування протягом усього періоду дослідження. Статистично значуще (p = 0,005) зниження рівня ХС-ЛПНЩ (22,3 %; 85,4 мг/дл, або 2,2 ммоль/л) спостерігали через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Спостерігали статистично значуще зниження загального ХС (20,1 %, p = 0,003), ХС-неЛПВЩ (22,9 %, p = 0,003) і АпоВ (17,1 %, p = 0,024). Також спостерігали зниження рівня ТГ, співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС / ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та АпоВ/АпоА-1 після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ через 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг з наступним 6-тижневим застосуванням плацебо зберігалося протягом 12 тижнів безперервної терапії. У одного пацієнта спостерігали подальше зниження рівня ХС-ЛПНЩ (8,0 %), загального ХС (6,7 %) і ХС-неЛПВЩ (7,4 %) після 6 тижнів лікування з титруванням дози до 40 мг. Під час продовження відкритого лікування розувастатином у дозі 20 мг у 9 з цих пацієнтів зниження рівня ХС-ЛПНЩ зберігалося в межах від –12,1 % до –21,3 % до 90 тижнів.

У 7 оцінюваних дітей і підлітків (віком від 8 до 17 років) з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які брали участь у відкритому дослідженні з посиленим титруванням дози (див. вище), відсоткове зниження рівня ХС-ЛПНЩ (21,0 %), загального ХС (19,2 %) та

ХС-неЛПВЩ (21,0 %) від вихідного рівня після 6 тижнів лікування розувастатином у дозі 20 мг відповідало тому, що спостерігали у вищезгаданому дослідженні у дітей та підлітків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Європейська агенція з лікарських засобів відмовилася від права вимагати виконання зобов'язання щодо подання результатів досліджень застосування розувастатину в усіх підгрупах дітей з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, первинною комбінованою (змішаною) дисліпідемією та для профілактики порушень з боку серцево-судинної системи. Щодо застосування лікарського засобу дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація розувастатину в плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин інтенсивно 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 піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є неспецифічним субстратом для метаболізму, опосередкованого ферментами цитохрому P450. Основним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі, є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють ізоферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметиловий 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 вигляді з калом (як всмоктана, так і невсмоктана діюча речовина), решта виводиться з сечею (приблизно 5 % — у незміненому вигляді). Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення плазмового кліренсу розувастатину становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації — 21,7 %). Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Клінічно значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих не спостерігали. Експозиція розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною або нижчою порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів з дисліпідемією (див. підрозділ «Педіатрична популяція» цього розділу).

Раса

Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів азійського походження (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення площі під кривою «концентрація — час» (AUC) та C_{max} приблизно в 2 рази вищі, ніж у представників європеоїдної раси; у пацієнтів азійсько-індійського походження медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Ниркова недостатність
У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін концентрації розувастатину або N-десметилового метаболіту в плазмі крові у пацієнтів з порушенням легкого або помірного ступеня тяжкості відзначено не було. У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі крові була в 3 рази вищою, а концентрація N-десметилового метаболіту в 9 разів вищою, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.
Печінкова недостатність
У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції печінки ознак підвищеної експозиції розувастатину у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда — П'ю, виявлено не було. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда — П'ю системна експозиція розувастатину була щонайменше вдвічі вищою, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється більше ніж у 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю, відсутній.
Генетичний поліморфізм
Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP, які кодуються геном SLCO1B1 (OATP1B1) та геном ABCG2 (BCRP). Певні варіанти цих генів, такі як SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA, асоційовані з підвищеною приблизно в 1,6 та 2,4 раза відповідно експозицією (AUC) розувастатину порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT та ABCG2 c.421CC. Пацієнтам, у яких виявлено ці генотипи (SLCO1B1 c.521CC або ABCG2 c.421AA), рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.
Педіатрична популяція
Два дослідження фармакокінетики розувастатину (у формі таблеток) у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) показали, що експозиція розувастатину в дітей є подібною або нижчою порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбачуваною відповідно до дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 років спостережень.

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікування гіперхолестеринемії
Застосовувати дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (тип IIa, включно із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (тип IIb) як доповнення до дієти, коли відповідь на дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних методів лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) є недостатньою.
Застосовувати дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти та інших методів ліпідознижувальної терапії (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування є неприйнятними.
Профілактика серцево-судинних подій
Застосовувати для профілактики серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів, які, за оцінками, мають високий ризик першого випадку серцево-судинної події (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.
Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
Захворювання печінки в активній фазі, включно зі стійким підвищенням рівнів трансаміназ

у сироватці крові нез'ясованої етіології та будь-яким підвищенням вмісту трансаміназ у сироватці крові більш ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН).
Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
Міопатія.
Одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Одночасне застосування циклоспорину.
Період вагітності або годування груддю.
Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.
Застосування дози 40 мг протипоказане пацієнтам із факторами, що підвищують ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:
– помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
– гіпотиреоз;
– наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
– зловживання алкоголем;
– ситуації, за яких можливе підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові;
– азійське походження пацієнта;
– супутнє застосування фібратів.
Детальну інформацію див. у підрозділі «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Вплив супутньо застосовуваних лікарських засобів на розувастатин
Інгібітори транспортних білків
Розувастатин є субстратом деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» (таблиця 2), «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).
Циклоспорин
У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно в 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігали у здорових добровольців (див. таблицю 2). Застосування розувастатину протипоказане пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування розувастатину не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.
Інгібітори протеази
Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у фармакокінетичному дослідженні 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 розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» (таблиця 2), «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»). Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози ніацину (нікотинової кислоти) (≥ 1 г/добу) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Застосування розувастатину в дозі 40 мг протипоказане при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу в дозі 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (див. таблицю 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні лікарські засоби

Одночасне застосування розувастатину з суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію та гідроксид магнію, знижувало концентрацію розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після прийому розувастатину. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

Еритроміцин

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

Тикагрелор

Встановлено, що тикагрелор збільшує AUC розувастатину в 2,3 раза, що може підвищувати ризик міопатії. Слід оцінити співвідношення користі від профілактики серйозних несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні розувастатину і ризиків, пов'язаних із підвищенням концентрації розувастатину в плазмі крові.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не індукує ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є неспецифічним субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодій розувастатину з іншими лікарськими засобами, зумовлених метаболізмом за участю цитохрому Р450, не очікується. Не спостерігали клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітор CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітор CYP2A6 та CYP3A4).

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

У разі необхідності застосування лікарського засобу Розувастатин ІС з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу лікарського засобу Розувастатин ІС потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція (AUC) розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування лікарського засобу Розувастатин ІС слід починати з дози 5 мг 1 раз на добу. Максимальну добову дозу лікарського засобу Розувастатин ІС 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 ним; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза лікарського засобу Розувастатин ІС становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір — 10 мг (збільшення експозиції в 3,1 раза). Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу лікарського засобу Розувастатин ІС зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози лікарського засобу Розувастатин ІС до дози, що перевищує 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутньо застосовуваних лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміни AUC розувастатину***
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревір (100 мг) 1 раз на добу, 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг 2 рази на добу до 200 мг 2 рази на добу, 6 місяців	10 мг 1 раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг 2 рази на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Белумосудил 200 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза у 2 окремі дні	↑ 4,6 раза
Регорафеніб 160 мг 1 раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Енасиденіб 100 мг 1 раз на добу, 28 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,4 раза
Атазанавір 300 мг / ритонавір 100 мг 1 раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Роксадустат 200 мг через день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,9 раза
Момелотиніб 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Велпатасвір 100 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг / паритапревір 150 мг / Ритонавір 100 мг 1 раз на добу / дасабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 раза
Вададустат 600 мг 1 раз на добу, 8 днів	20 мг, одноразова доза у 2 окремі дні	↑ 2,47 раза
Гразопревір 200 мг / елбасвір 50 мг 1 раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг / пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг 2 рази на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза

Тафамідис 61 мг 2 рази на добу в 1-й та на 2-й день, далі 1 раз на добу з 3-го по 9-й день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фостаматиніб 100 мг 2 рази на день	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менш ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміни AUC розувастатину***
Елтромбопаг 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг / ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Дані відсутні	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Зниження AUC розувастатину		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміни AUC розувастатину***
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* Дані, представлені як зміна в «х» разів, відображають співвідношення між показниками при застосуванні розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, відображають % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.
Збільшення позначено значком «↑», зменшення — «↓».
** Було проведено декілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 наведено найбільш значуще співвідношення.

Такі лікарські засоби / комбінації не мали клінічно значущого впливу на AUC розувастатину при їх супутньому застосуванні: алеглітазар 0,3 мг, 7 днів; фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів; флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів; фосампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів; кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів; рифампіцин 450 мг 1 раз на добу, 7 днів; силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів.
Фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання прогнозує відсутність клінічно значущої міжлікарської взаємодії між клопідогрелем і розувастатином при застосуванні клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг з подальшою підтримувальною дозою 75 мг 1 раз на добу.

Вплив розувастатину на супутньо застосовувані лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку терапії розувастатином або при збільшенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може привести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Пероральні контрацептиви / гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Такі підвищення концентрацій у плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Дані щодо фармакокінетики розувастатину та препаратів гормонозамісної терапії при їх супутньому застосуванні відсутні, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак така комбінація широко застосовувалася у жінок в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

За даними спеціальних досліджень клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Досліджень взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може бути підвищений через супутнє застосування препаратів фузидової кислоти системної дії зі статинами. Механізм такої взаємодії (фармакодинамічної або фармакокінетичної, або одночасно обох видів взаємодії) поки не з'ясований. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію лікарських засобів. Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, терапію розувастатином слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

Педіатрична популяція

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

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурію переважно канальцевого походження, виявлену за допомогою тест-смужок, спостерігали у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, при цьому в більшості випадків вона була тимчасовою або періодичною. Не було доведено, що протеїнурія є прогностичним фактором гострого або прогресуючого захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у післяреєстраційному періоді є вищою при застосуванні дози 40 мг. Під час рутинного спостереження за станом пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 40 мг, слід розглянути можливість оцінки функції нирок.

Вплив на скелетні м'язи

Скелетно-м'язові порушення, такі як міалгія, міопатія та (рідко) рабдоміоліз, спостерігали у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо у дозах більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначали 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»), саме тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у післяреєстраційному періоді є вищою при застосуванні дози 40 мг.

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, які можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідний рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), протягом 5–7 днів необхідно провести контрольний аналіз. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що вихідне значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування лікарського засобу починати не слід.

Перед початком лікування

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що підвищують ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

– порушення функції нирок;

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– вік > 70 років;

– ситуації, за яких можливе підвищення рівня розувастатину у плазмі (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів ризик, пов'язаний із лікуванням, потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо вихідний рівень КК значно підвищений (> 5 × ВМН), лікування починати не слід.

В період лікування

Пацієнтів слід поінформувати про необхідність негайно повідомити лікаря про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, що з'явилися, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно визначати рівень КК. Застосування розувастатину слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений (> 5 × ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість повторного призначення розувастатину або альтернативного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним контролем. Рутинне визначення рівня КК у безсимптомних пацієнтів не є необхідним. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня КК у сироватці крові, що зберігаються навіть після припинення застосування статинів.

У декількох випадках повідомляли, що лікування статинами спричиняло виникнення *de novo* або призводило до загострення уже наявної міастенії гравіс або очної форми міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування лікарського засобу Розувастатин ІС слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомляли про рецидиви після повторного застосування того самого або іншого статину.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин у комбінації з іншими лікарськими засобами, не було виявлено ознак посилення впливу на скелетні м'язи. Однак підвищення частоти розвитку міозиту та міопатії відзначали у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, включно з гемфіброзилом, із циклоспорином, ніацином (нікотиновою кислотою), азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому застосовувати розувастатин у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується.

Користь, пов'язану з подальшими змінами рівнів ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації з фібратами або ніацином, потрібно ретельно зважити порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Застосування дози 40 мг протипоказане при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).
Розувастатин не слід застосовувати супутньо з препаратами фузидової кислоти системної дії або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, у яких застосування препаратів фузидової кислоти системної дії вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про випадки рабдоміолізу (в тому числі декілька випадків із летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід поінформувати про необхідність негайного звернення по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, біль у м'язах чи болючу чутливість у м'язах. Терапію статинами можна поновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли є необхідною тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії, наприклад для лікування тяжких інфекційних захворювань, рішення про необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти потрібно приймати у кожному конкретному випадку, комбіноване лікування здійснювати під ретельним медичним контролем.
Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або сприяють розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, масштабне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).
Тяжкі шкірні побічні реакції
При застосуванні розувастатину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона та індуковану лікарським засобом реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком терапії лікарським засобом Розувастатин ІС пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій. Під час лікування необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів на предмет появи цих характерних симптомів. У разі появи ознак та симптомів, що вказують на тяжкі шкірні побічні реакції, слід негайно припинити прийом лікарського засобу та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта у зв'язку з застосуванням лікарського засобу Розувастатин ІС розвинулася така серйозна реакція, як синдром Стівенса — Джонсона або DRESS-синдром, такому пацієнту відновлювати лікування препаратом не можна.
Вплив на печінку
Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які вживають надмірну кількість алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки.
Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки до початку лікування та через 3 місяці після його початку. Застосування розувастатину слід припинити або необхідно зменшити дозу, якщо рівні трансаміназ у сироватці крові більше ніж в 3 рази перевищують ВМН. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівнів печінкових трансаміназ) у післяреєстраційному періоді є вищою при застосуванні дози 40 мг.
У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж починати терапію розувастатином.
Расова належність
Фармакокінетичні дослідження свідчать про підвищення експозиції розувастатину у пацієнтів

азійського походження порівняно з представниками європеоїдної раси (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищення системної експозиції розувастатину спостерігали у пацієнтів, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у комбінації з ритонавіром. Слід оцінити як користь, пов'язану зі зниженням рівнів ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при титруванні дози розувастатину у цієї групи пацієнтів. Одночасне застосування розувастатину з деякими інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Непереносимість лактози

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Інтерстиціальні захворювання легень

Повідомляли про поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень при застосуванні деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічні прояви можуть включати задишку, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на розвиток інтерстиціального захворювання легень застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі дані свідчать, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та в деяких пацієнтів, які мають високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть спричинити гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування цукрового діабету. Проте цей ризик перевищується користю, пов'язаною зі зниженням ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому він не має бути підставою для припинення терапії статинами. Пацієнти з групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) повинні перебувати під клінічним та біохімічним контролем відповідно до чинних настанов.

У клінічному дослідженні JUPITER загальна частота розвитку 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.

Педіатрична популяція

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ та вторинних ознак статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймають розувастатин, обмежена періодом спостереження тривалістю 2 роки. Після 2 років лікування в межах дослідження впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання не виявлено (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»). У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 × ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігали частіше порівняно з дорослими пацієнтами у клінічних дослідженнях (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Період вагітності

Лікарський засіб Розувастатин ІС протипоказаний в період вагітності.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування розувастатину в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо

токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування лікарського засобу Розувастатин ІС, лікування слід негайно припинити.
Період годування груддю
Лікарський засіб Розувастатин ІС протипоказаний в період годування груддю.
Розувастатин потрапляє в молоко щурів. Обмежені дані з опублікованих звітів вказують на те, що розувастатин потрапляє у грудне молоко людини. З огляду на механізм дії розувастатину існує потенційний ризик розвитку небажаних реакцій у немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили. Однак з огляду на фармакодинамічні властивості розувастатину малоймовірно, що лікарський засіб впливає на таку здатність. При керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення в період лікування.

Спосіб застосування та дози.
Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом усього періоду лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями чинних загальноприйнятих настанов.
Лікарський засіб Розувастатин ІС можна приймати у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.
Лікування гіперхолестеринемії
Рекомендована початкова доза становить 5 мг або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину в кожного окремого пацієнта, ризик виникнення серцево-судинних порушень у майбутньому, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій (див. нижче). За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»). З огляду на те, що на тлі застосування розувастатину в дозі 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при застосуванні менших доз (див. розділ «Побічні реакції»), остаточне титрування до максимальної дози 40 мг слід розглядати лише у пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти мети лікування при застосуванні дози 20 мг і які перебуватимуть під регулярним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). На початку прийому лікарського засобу в дозі 40 мг рекомендований нагляд лікаря.
Профілактика серцево-судинних подій
У дослідженні щодо зниження ризику серцево-судинних подій розувастатин застосовували у дозі 20 мг на добу (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).
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 з нирковою недостатністю
Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Рекомендована початкова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг, застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Застосування розувастатину пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок протипоказане у будь-яких дозах (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу

«Фармакологічні властивості» та розділ «Протипоказання»).
Пацієнти з порушенням функції печінки
У пацієнтів із порушенням функції печінки, що оцінювалося у 7 або менше балів за шкалою Чайлда — П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігали. Однак у пацієнтів із порушенням у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю системна експозиція підвищувалася (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості»). Для таких пацієнтів слід розглянути доцільність оцінки функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування розувастатину пацієнтам із порушенням функції печінки з оцінкою більше 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю відсутній. Застосування розувастатину пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Расова належність
У пацієнтів азійського походження спостерігали підвищену системну експозицію розувастатину (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг, застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане.
Генетичний поліморфізм
Встановлено, що генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA асоціюються з підвищенням експозиції розувастатину. Пацієнтам, у яких виявлено генотип c.521CC або c.421AA, рекомендується половина зазвичай рекомендованої дози розувастатину, максимальна доза становить 20 мг 1 раз на добу (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
Пацієнти з факторами ризику розвитку міопатії
Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування дози 40 мг деяким із таких пацієнтів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Супутня терапія
Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик розвитку міопатії (в тому числі рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, які можуть підвищувати концентрацію розувастатину в плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад, з циклоспорином, тикагрелором та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Якщо це можливо, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та у разі необхідності тимчасово перервати терапію розувастатином. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути неможливо, слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик одночасного застосування лікарських засобів та розглянути необхідність корекції дози розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.
Застосування лікарського засобу Розувастатин ІС дітям має проводити лише спеціаліст.
Діти та підлітки віком від 6 до 17 років (< II–V стадії розвитку за Таннером)
Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією звичайна початкова добова доза становить 5 мг на добу.

• Для дітей віком від 6 до 9 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією звичайна доза становить 5–10 мг перорально 1 раз на добу. Безпеку та ефективність застосування розувастатину в дозах, що перевищують 10 мг, у цій популяції не досліджували.
• Для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією звичайна доза становить 5–20 мг перорально 1 раз на добу. Безпеку та ефективність застосування розувастатину в дозах, що перевищують 20 мг, у цій популяції не досліджували.
Титрувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді пацієнта на лікування та переносимості лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування педіатричних пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом усього періоду лікування.
Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Для дітей віком від 6 до 17 років із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована максимальна доза становить 20 мг 1 раз на добу.
Рекомендована початкова доза становить 5–10 мг 1 раз на добу залежно від віку, маси тіла та попереднього застосування статинів. Титрувати дозу до максимальної — 20 мг 1 раз на добу — слід відповідно до індивідуальної відповіді пацієнта на лікування та переносимості лікарського засобу, дотримуючись рекомендацій щодо лікування педіатричних пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом усього періоду лікування.
Досвід застосування розувастатину в дозах, що перевищують 20 мг, у цій популяції обмежений.
Таблетки по 40 мг лікарського засобу Розувастатин ІС не призначені для застосування дітям.
Діти віком до 6 років
Безпеку та ефективність застосування розувастатину дітям віком до 6 років не вивчали. Тому лікарський засіб Розувастатин ІС не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.
Специфічного лікування при передозуванні немає. Лікування має бути симптоматичним, у разі необхідності слід вжити підтримувальних заходів. Потрібно контролювати функцію печінки та рівень КК. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

Побічні реакції.
Побічні реакції, що спостерігали при застосуванні розувастатину, зазвичай є незначними та тимчасовими. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, припинили участь у дослідженні через побічні реакції.
Нижче наведено профіль побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням розувастатину, за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Побічні реакції наведено за системами органів відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). В межах кожної системи органів реакції розподілено за такими категоріями частоти: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).
З боку психіки: частота невідома — депресія.
З боку нервової системи: часто — головний біль, запаморочення; дуже рідко — поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома — периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та кошмарні сновидіння), міастенія гравіс.
З боку органу зору: частота невідома — очна форма міастенії.
З боку шлунково-кишкового тракту: часто — запор, нудота, абдомінальний біль; рідко — панкреатит; частота невідома — діарея.

З боку гепатобіліарної системи: рідко — підвищення рівнів печінкових трансаміназ; дуже рідко — жовтяниця, гепатит.
З боку ендокринної системи: часто — цукровий діабет [частота розвитку залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози в крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі)].
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: частота невідома — кашель, задишка.
З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко — тромбоцитопенія.
З боку імунної системи: рідко — реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто — свербіж, висип, кропив'янка; частота невідома — синдром Стівенса — Джонсона, індукована лікарським засобом реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), ліхеноїдний медикаментозний висип.
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: часто — міалгія; рідко — міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів; дуже рідко — артралгія; частота невідома — порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротизуюча міопатія.
З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко — гематурія.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко — гінекомастія.
Загальні розлади та реакції у місці введення: часто — астенія; частота невідома — набряк.
Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій має тенденцію залежати від дози.
Вплив на нирки
Протеїнурію переважно канальцевого походження, виявлену за допомогою тест-смужок, спостерігали у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нульового або мінімального (сліди) до значення «++» або більше спостерігали у < 1 % пацієнтів на певному етапі лікування при застосуванні розувастатину у дозах 10 мг та 20 мг і у приблизно у 3 % пацієнтів, які приймали розувастатин у дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка у сечі від нульового або мінімального (сліди) до значення «+» спостерігали при застосуванні розувастатину у дозі 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалася або протеїнурія зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.
На тлі застосування розувастатину відзначали випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота їх виникнення низька.
Вплив на скелетні м'язи
Скелетно-м'язові порушення, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит) та (рідко) рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, відзначали у пацієнтів при застосуванні розувастатину в будь-яких дозах, особливо у дозах, що перевищують 20 мг.
У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігали дозозалежне підвищення рівня КК; у більшості випадків явище було незначним, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівень КК підвищується (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).
В межах метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, проведеного в 2022 році, було оцінено результати 19 подвійно сліпих досліджень, у яких порівнювали застосування статинів з плацебо (n = 123 940), та 4 подвійно сліпих досліджень, у яких досліджували більш інтенсивний режим прийому статинів порівняно з менш інтенсивним (n = 30 724). Метааналіз показав, що терапія статинами спричиняла невелике відносне збільшення (3 %) кількості перших випадків незначного болю чи слабкості у м'язах, переважно протягом першого року лікування. За результатами метааналізу перші епізоди болю чи слабкості у м'язах частіше виникали при інтенсивних схемах застосування статинів порівняно з помірними / менш інтенсивними режимами прийому статинів. Більшість (> 90 %) усіх повідомлень про симптоми

з боку м’язів у пацієнтів, які отримували лікування статинами, з прийомом статинів пов’язані не були.

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначали дозозалежне підвищення рівнів трансаміназ; у більшості випадків явище було незначним, безсимптомним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів спостерігали такі побічні явища, як розлад статевої функції; окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при тривалому лікуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) є більшою при застосуванні розувастатину у дозі 40 мг.

Педіатрична популяція

У 52-тижневому клінічному дослідженні у дітей та підлітків підвищення рівня КК > 10 × ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігали частіше порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). В інших аспектах профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду.

16.11.2026 (затверджено Наказом МОЗ України від 16.11.2026 № 1811).