МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**РОЗУВАСТАТИН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** РОЗУВАСТАТИН

**Международное непатентованное наименование:** розувастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка 5 мг содержит:

*действующее вещество*: розувастатин кальция 5,21 мг, в пересчете на розувастатин 5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

1 таблетка 10 мг содержит:

*действующее вещество*: розувастатин кальция 10,42 мг, в пересчете на розувастатин 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

1 таблетка 15 мг содержит:

*действующее вещество:* розувастатин кальция 15,63 мг, в пересчете на розувастатин 15 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид.

1 таблетка 20 мг содержит:

*действующее вещество*: розувастатин кальция 20,84 мг, в пересчете на розувастатин 20 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

1 таблетка 30 мг содержит:

*действующее вещество*: розувастатин кальция 31,26 мг, в пересчете на розувастатин 30 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид.

1 таблетка 40 мг содержит:

*действующее вещество*: розувастатин кальция 41,68 мг, в пересчете на розувастатин 40 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), повидон К-25 (поливинилпирролидон К-25), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, диметикон 100, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

**Описание**

Таблетки 5 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розоватого до светло-розового цвета, без риски. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

Таблетки 10 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

Таблетки 15 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, без риски. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

Таблетки 20 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розоватого до светло-розового цвета, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

Таблетки 30 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

Таблетки 40 мг – круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розоватого до светло-розового цвета, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

**Код АТХ:** С10АА07

**Фармакологические свойства**

Гиполипидемический препарат, селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

**Фармакодинамика**

РОЗУВАСТАТИН снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА- I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом РОЗУВАСТАТИН, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

**Таблица 1. Дозозависимый эффект у больных с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза | Кол-вопациентов | ХС-ЛПНП | ОбщийХС | ХС-ЛПВП | ТГ | ХС-неЛПВП | АпоВ | АпоA-I |
| Плацебо | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 мг | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 мг | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 мг | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 мг | 18 | 63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

**Таблица 2. Дозозависимый эффект у больных с гипертриглицеридемией (тип IIa и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением).**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза | Кол-вопациентов | ТГ | ХС-ЛПНП | ОбщийХС | ХС-ЛПВП | ХС-неЛПВП | ХС-ЛПОНП | ТГ-ЛПОНП |
| Плацебо | 26 | 1 | 5 | 1 | -3 | 2 | 2 | 6 |
| 5 мг | 25 | -21 | -28 | -24 | 3 | -29 | -25 | -24 |
| 10 мг | 23 | -37 | -45 | -40 | 8 | -49 | -48 | -39 |
| 20 мг | 27 | -37 | -31 | -34 | 22 | -43 | -49 | -40 |
| 40 мг | 25 | -43 | -43 | -40 | 17 | -51 | -56 | -48 |

*Клиническая эффективность*

РОЗУВАСТАТИН эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих РОЗУВАСТАТИН в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих РОЗУВАСТАТИН в дозе 20-40 мг среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших РОЗУВАСТАТИН в дозе от 5 до 40 мг в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. также раздел «Особые указания»).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий – ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа». Пациенты получали розувастатин в дозе до 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2-х лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от -0,0196 до -0,0093; р<0,001]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год (недостоверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год 1,12 %/год (р<0,001) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза препарата РОЗУВАСТАТИН не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) (р<0,001) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 %, доверительный интервал 0,40-0,68, р<0,001), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, доверительный интервал 0,30-0,70) и на 48 % фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, доверительный интервал 0,67-0,97, р=0,02). Профиль безопасности у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

**Фармакокинетика**

*Абсорбция и распределение*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (Cmax) достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

*Метаболизм*

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3А4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем изначальный розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

*Выведение*

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде - через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения (Т1/2) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

*Линейность*

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

*Особые популяции пациентов*

*Возраст и пол*

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

*Этнические группы*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и Cmax розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с представителями европеоидной расы; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и Cmax в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике розувастатина среди европеоидов и представителей негроидной расы.

*Почечная недостаточность*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

*Печеночная недостаточность*

У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение Т1/2 розувастатина. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с 9-ю баллами и выше по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

*Генетический полиморфизм*

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками ОАТР1В1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521СС и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421СС.

**Показания к применению**

* первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
* семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
* гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
* для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
* первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация XC-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

**Противопоказания**

***При суточной дозе менее 40 мг***

* гиперчувствительность к розувастатину и/или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
* заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН));
* почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
* миопатия;
* одновременный прием циклоспорина;
* пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
* беременность, период грудного вскармливания;
* применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции;
* непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
* возраст до 18 лет.

***При суточной дозе 40 мг и более***

* гиперчувствительность к розувастатину и/или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
* заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
* почечная недостаточность средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин);
* миопатия;
* одновременное применение циклоспорина;
* пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
* беременность, период грудного вскармливания;
* применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции;
* гипотериоз;
* заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе);
* миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
* чрезмерное употребление алкоголя;
* состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
* одновременное применение фибратов;
* непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
* пациенты монголоидной расы;
* возраст до 18 лет.

**С осторожностью**

***При суточной дозе менее 40 мг***

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса – японцы и китайцы); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги; одновременное применение с эзетимибом.

***При суточной дозе 40 мг и более***

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги; одновременное применение с эзетимибом.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат РОЗУВАСТАТИН противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

*Беременность*

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

*Период лактации*

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»). При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует прекратить грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, в любое время суток независимо от времени приема пищи. Не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой.

До начала терапии препаратом РОЗУВАСТАТИН пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата РОЗУВАСТАТИН 1 раз в сутки. Для такого режима дозирования следует применять соответствующую лекарственную форму (с дозировкой 5 мг или 10 мг). При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут желаемый результат терапии. Такие пациенты должны находиться под врачебным наблюдением. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата РОЗУВАСТАТИН необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Применение препарата в более высокой дозе, чем 40 мг, не оправдано в связи с усилением побочных эффектов и в большинстве случаев не рекомендуется.

*Пожилые пациенты*

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата РОЗУВАСТАТИН противопоказано. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениям функции почек (КК 30-60 мл/мин).

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

РОЗУВАСТАТИН противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»).

*Особые популяции. Этнические группы*

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, было отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у представителей монголоидной расы (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата РОЗУВАСТАТИН данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).

*Генетический полиморфизм*

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521СС и ABCG2 (BCRP) с.421АА отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521ТТ и ABCG2 с.421СС. Для пациентов-носителей генотипов с.521СС или с.421АА рекомендуемая максимальная доза препарата РОЗУВАСТАТИН составляет 20 мг один раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Пациенты с предрасположенностью к миопатии*

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»).

*Сопутствующая терапия*

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и ВСRP). При совместном применении препарата РОЗУВАСТАТИН с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата РОЗУВАСТАТИН. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует ознакомиться с инструкцией по применению препаратов перед их назначением одновременно с препаратом РОЗУВАСТАТИН, оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата РОЗУВАСТАТИН (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

**Побочное действие**

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Ниже представлены нежелательные реакции, полученные как в ходе клинических исследований, так и в постмаркетинговый период.

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частота неизвестна – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение; очень редко – потеря или снижение памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия, миастения гравис.

*Нарушения со стороны органа зрения:* частота неизвестна – глазная миастения.

*Нарушения психики:* частота неизвестна – депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит; очень редко – желтуха, гепатит; частота неизвестна – диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – кашель, одышка, интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* часто – сахарный диабет 2 типа.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия.

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности, при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарата: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко – гематурия. У пациентов, получающих терапию розувастатином, может появляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих дозу препарата 10-20 мг в сутки, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг в сутки. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* частота неизвестна – сексуальная дисфункция, гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астенический синдром; частота неизвестна – периферические отеки.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:*

повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, активности гамма-глютамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных реакциях: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

**Передозировка**

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

*Симптомы:* характерных именно для розувастатина симптомов не наблюдают. Они представляют собой эффекты, усиленные и подобные тем, которые описаны в разделе «Побочное действие».

*Лечение:* специфического лечения при передозировке розувастатина или специфического антидота не существует. Рекомендуется своевременное промывание желудка и симптоматическое лечение, необходим контроль функции печени и активности КФК, а также мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем; гемодиализ неэффективен.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

***Влияние применения других препаратов на розувастатин***

*Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и раздел «Способ применения и дозы»).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

*Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ):* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению AUC розувастатина (см. таблицу 3). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC (0-24) и Cmax розувастатина, соответственно. Поэтому одноименный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы» и таблицу 3).

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:* совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови (Cmax) и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг препарата РОЗУВАСТАТИН, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

*Эзетимиб:* одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

*Антациды:* одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

*Эритромицин:* одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и Cmax розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

*Изоферменты цитохрома Р450:* результаты исследований *in vivo* и *in vitrо* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием цитохрома Р450. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

*Фузидовая кислота:* исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось; как и при применении других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты; необходимо наблюдение пациентов и при необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

***Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)***

Дозу препарата РОЗУВАСТАТИН следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC (экспозицию) розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением одновременно с препаратом РОЗУВАСТАТИН. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата РОЗУВАСТАТИН должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата РОЗУВАСТАТИН так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата РОЗУВАСТАТИН при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

**Таблица 3. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Режим сопутствующей терапии** | **Режим приема препарата РОЗУВАСТАТИН** | **Изменение AUC розувастатина** |
| Циклоспорин 75 – 200 мг 2 раза в сутки, 6 мес. | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней | Увеличение в 7,1 раза |
| Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней | 10 мг однократно  | Увеличение в 3,1 раза |
| Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней | 10 мг однократно | Увеличение в 2,8 раз |
| Лопинавир 400 мг/ ритоавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней  | 20 мг 1 раз в сутки, 7 дней | Увеличение в 2,1 раза |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч | 20 мг однократно  | Увеличение в 2 раза |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней  | 80 мг однократно | Увеличение в 1,9 раза  |
| Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней  | 10 мг однократно | Увеличение в 1,6 раза |
| Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней  | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | Увеличение в 1,5 раза  |
| Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней  | 10 мг однократно  | Увеличение в 1,4 раза |
| Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки | Нет данных | Увеличение в 1,4 раза |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней | 10 мг или 80 мг однократно  | Увеличение в 1,4 раза |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | Увеличение в 1,2 раза |
| Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней | 10 мг однократно | Без изменений |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней  | 40 мг, 7 дней  | Без изменений  |
| Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней  | 10 мг однократно  | Без изменений  |
| Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней  | 10 мг, 7 дней  | Без изменений |
| Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | 20 мг однократно  | Без изменений |
| Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Без изменений |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней  | 80 мг однократно  | Без изменений  |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно  | Снижение на 28 % |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней  | 20 мг однократно | Снижение на 47 % |

***Влияние применения розувастатина на другие препараты***

*Антагонисты витамина К:* начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия:* одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

*Другие лекарственные средства:* не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

**Особые указания**

*Почечные эффекты*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

*Эффекты на опорно-двигательный аппарат*

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

*Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз выше ВГН).

*До начала терапии*

При применении розувастатина, также как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (см. раздел «С осторожностью»). Следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и в случае необходимости терапии проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения.

*Во время терапии*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми игибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата РОЗУВАСТАТИН в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Противопоказания»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата РОЗУВАСТАТИН необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

*Печень*

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата РОЗУВАСТАТИН следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения розувастатином.

*Особые популяции. Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европеоидов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ*

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

*Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом РОЗУВАСТАТИН.

*Сахарный диабет 2 типа*

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа.

Сообщалась, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА- редуктазы (статины) вызывали развитие de novo или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Побочное действие»). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата РОЗУВАСТАТИН следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение, слабость).

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 0С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «ПРАНАФАРМ»

 РФ, 443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106, корп. 81

 e-mail: info@pranapharm.ru

 www.pranapharm.ru

 тел. (846) 334-52-32, 207-12-61; факс (846) 335-15-61, 207-41-62

Генеральный директор

ООО «ПРАНАФАРМ», д.м.н. Е.А. Мишина