

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

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
05.03.2021 № 399

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЭВОЙД®
(AVOID)

Состав:

действующее вещество: розувастатин;

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

вспомогательные вещества: кальция цитрат, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, маннит (Е 421), лактоза безводная, кросповидон, магния стеарат
пленочная оболочка (таблетки по 5 мг): поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), желтый закат FCF (Е 110), индигокармин (Е 132)
пленочная оболочка (таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг): поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, тартразин (Е 102), специальный красный АС (Е 129), желтый закат FCF (Е 110), индигокармин (Е 132).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

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

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

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

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

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

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

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

Фармакодинамическое действие

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, повышает уровни холестерина ЛПВП. Он также уменьшает уровни apoB, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Эвойд® также уменьшает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и apoB/apoA-I.

Таблица 1

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

Доза	N	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	apoB	apoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Клиническая эффективность

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

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

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

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

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

Дети

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

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

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

Фармакокинетика.

Всасывание

Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается приблизительно через 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 20 %.

Распределение

Розувастатин значительным образом захватывается печенью, являющейся основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет

приблизительно 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

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

Выведение

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

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

Раса

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

Нарушения функции почек

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

Нарушения функции печени

В исследовании при участии пациентов с разными степенями нарушения функций печени признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или меньше баллов по шкале Чайлда – Пью. Однако у двух пациентов, набравших 8 и 9 по шкале Чайлда – Пью, системная экспозиция была минимум вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина пациентам, состояния которых оцениваются в больше чем 9 баллов по шкале Чайлда – Пью, отсутствует.

Генетический полиморфизм

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит при участии транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или

АВСG2 с.421СС. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую суточную дозу розувастатина.

Дети

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

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение гиперхолестеринемии

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

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

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

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

Противопоказания

Эвойд® противопоказан:

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

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

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации препарата в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом некоторых транспортных белков, в том числе печеночного

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

Циклоспорин

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

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

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

Гемфиброзил и другие липидоснижающие средства

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

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

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

Эзетимиб

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

Антацидные препараты

Одновременное применение препарата Эвойд[®] с суспензиями антацидов, содержащим гидроксид алюминия или магния, снижало концентрацию розувастатина в плазме крови приблизительно на 50 %. Этот эффект был менее выражен в случае применения антацидных средств через 2 часа после препарата Эвойд[®]. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

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

Ферменты цитохрома P450

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

СУР3А4) или кетоконазолом (ингибитором СУР2А6 и СУР3А4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

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

Таблица 2

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

Режим дозирования лекарственного средства, которое взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Клопидогрель 300 мг нагрузочная доза, поддерживающая доза 75 мг в течении 24 часов	20 мг один раз в сутки	↑ 2 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↑ 1,9 раза
Элтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг трижды в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↓ 20%
Байкалин 50 мг трижды в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	↓ 47%

* Данные, представленные как изменение в x раз, представляют собой соотношение между применением

розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде % изменений, представляют собой % разницу относительно показателей при применении розувастатина отдельно.

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

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

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К

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

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

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

Другие лекарственные средства

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

Лопинавир/ритонавир

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

Фузидиевая кислота

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

Дети

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

Особенности применения.

Влияние на почки

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

Влияние на скелетную мускулатуру

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

средствами и другие виды взаимодействий)), поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

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

Уровень креатинкиназы

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

Перед началом лечения

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

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

У таких пациентов связанный с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные уровни КК значительно повышены (> 5 раз выше ВНГ), лечение начинать не следует.

В период лечения

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

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного влияния на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, которые принимали розувастатин и сопутствующие препараты. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилем, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому применять Эвойд[®] в сочетании с гемфиброзилем не рекомендуется. Пользу дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Эвойд[®] в комбинации с фибратами или ниацином необходимо тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких

комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

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

Влияние на печень

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

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

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

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

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозировки препарата Эвойд® (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов монголоидной расы начальная доза Эвойда® должна составлять 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме была замечена у азиатских пациентов (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Следует принять во внимание повышенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

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

Непереносимость лактозы

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

Интерстициальная болезнь легких

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

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у

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

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

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

Дети

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

В клиническом исследовании у детей и подростков, которые принимали розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше ВНГ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Эвойд противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

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

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

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

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

Способ применения и дозы.

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

рекомендациями текущих общепринятых руководств.

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

Лечение гиперхолестеринемии

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

Предотвращение нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Раса

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

Генетический полиморфизм

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

Пациенты со склонностью к развитию миопатии

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

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

Одновременное применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении Эвойда® с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира и/или типранавиром; см. разделы «Особенности применения» и

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости временно прервать терапию препаратом Эвойд®. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Эвойдом® избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск вследствие сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата Эвойд® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

Применение препарата детям должен проводить только специалист.

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

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

Таблетки по 40 мг не назначают детям.

Дети до 10 лет

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

Передозировка

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

Побочные реакции.

Нежелательные явления, отмечаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные. В таблице 3 представлен профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта пострегистрационного применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами.

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

Таблица 3

Нежелательные реакции по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения

Системно-органный класс	Часто	Не часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			Тромбоцитопения		
<i>Со стороны иммунной системы</i>			Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек		
<i>Эндокринные расстройства</i>	Сахарный диабет ¹				

<i>Психические расстройства</i>					Депрессия
<i>Со стороны нервной системы</i>	Головная боль, головокружение			Полиневропатия, потеря памяти	Периферическая невропатия, расстройство сна (в том числе бессонница и ночные кошмары)
<i>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>					Кашель, одышка
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Запор, тошнота, абдоминальная боль		Панкреатит		Диарея
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит	
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>		Зуд, сыпь, крапивница			Синдром Стивенса - Джонсона
<i>Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани</i>	Миалгия		Миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз	Артралгия	Со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
<i>Со стороны почек и мочевыделительной системы</i>				Гематурия	
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				Гинекомастия	
<i>Общие нарушения и состояние места введения</i>	Астения				Отек

¹ Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, получавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения «++» или более наблюдались у <1% пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозах 10 и 20 мг и у примерно 3% – при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания белка от нуля или следов до значения «+» наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений на сегодняшний день не обнаружено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

Влияние на скелетную мускулатуру

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

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

Влияние на печень

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

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты:

Расстройство половой функции.

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

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

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

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

Дети

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

Срок годности. 2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг № 30 (10 × 3) или №60

(10 × 6) в блистерах (производство по упаковке in bulk фирмы-производителя ООО Биофарм, Польша).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «Фармак».

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

Дата последнего пересмотра. 05.03.2021.