ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реддистатин®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003985-261021
СОГЛАСОВАНО

Регистрационное удостоверение:

Торговое наименование: Реддистатин®

Международное непатентованное наименование: розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 5,20 мг (в пересчете на розувастатин 5 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 38,54 мг, лактозы моногидрат 94,26 мг, кросповидон 7,50 мг, меглумин 3,00 мг, магния стеарат 1,50 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II желтый 32К520046 (гипромеллоза 15 сР 40,0 %, лактозы моногидрат 28,0 %, титана диоксид (Е171) 20,75 %, триацетин 8,0 %, краситель хинолиновый желтый (Е104) 2,75 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,45 %, краситель индигокармин (Е132) 0,05 %) 5,25 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 10,40 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 38,54 мг, лактозы моногидрат 89,06 мг, кросповидон 7,50 мг, меглумин 3,00 мг, магния стеарат 1,50 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 5,25 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 20,80 мг (в пересчете на розувастатин 20 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 77,08 мг, лактозы моногидрат 178,12 мг, кросповидон 15,00 мг, меглумин 6,00 мг, магния стеарат 3,00 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 10,50 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:

Действующее вещество: розувастатин кальция 41,60 мг (в пересчете на розувастатин 40 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 77,08 мг, лактозы моногидрат 157,32 мг, кросповидон 15,00 мг, меглумин 6,00 мг, магния стеарат 3,00 мг; *пленочная оболочка:* опадрай II розовый 32К540017 (лактозы моногидрат 40,0 %, гипромеллоза 15 сР 28,0 %, титана диоксид (Е171) 22,22 %, триацетин 8,0 %, краситель красный очаровательный (Е129) 0,9 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) 0,8 %, краситель индигокармин (Е132) 0,08 %) 10,50 мг.

Описание

Таблетки 5 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «5» на одной стороне и «Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «10» на одной стороне и «Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «20» на одной стороне и «Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Таблетки 40 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета, с тиснением «40» на одной стороне и «Y» на другой стороне. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства

Механизм действия

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, 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 повышенное содержание 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, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

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

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-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 пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV, по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	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 их 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, принимавших 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 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 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 мг до 40 мг один раз 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 концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации 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 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 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; $p < 0,001$]. 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 ($p < 0,001$)) 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 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. 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) ($p < 0,001$) 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, $p < 0,001$), 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, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших 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 достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина 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 P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50 % менее активен, чем 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. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 с другими ингибиторами 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 фармакокинетической кривой «концентрация – время») и C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено

увеличение периода полувыведения розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

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

Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (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 липиднижающей 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 ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ($\geq$ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ИБС).

Противопоказания

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Для таблеток 40 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза в анамнезе:
  - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
  - гипотиреоз;
  - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
  - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
  - чрезмерное употребление алкоголя;
  - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
  - одновременный прием фибратов;
  - пациентам монголоидной расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз; личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний 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); одновременное назначение с фибратами (см. раздел «Фармакокинетика»); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для таблеток 40 мг

Нарушение функции почек 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 или неконтролируемые судорожные припадки.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей до 18 лет.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Розувастатин противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

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 возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому

в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

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

До начала терапии розувастатином пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать розувастатин, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг розувастатина 1 раз в сутки. 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 степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы в 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением врача (см. раздел «Особые указания»). 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 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее

30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата 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) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы «Особые указания»

и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10 000); неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице 3 представлен профиль нежелательных реакций розувастатина по данным клинических исследований и широкого постмаркетингового применения; нежелательные реакции сгруппированы по категориям частоты и классам систем органов.

Таблица 3. Нежелательные реакции по данным клинических исследований и постмаркетингового применения

Класс систем органов	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Неуточненная частота**
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции повышенной чувствитель-ности, включая ангионевротический отек		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2-го типа				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокруже-ние			Потеря или снижение памяти	Периферическая нейропатия

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неуточненная частота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, боль в животе		Панкреатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз	Желтуха, гепатит	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд, кожная сыпь, крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит), рабдомиолиз	Артралгия	Иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астенический синдром				Периферические отеки
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					Тромбоцитопения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					Кашель, одышка
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					Гинекомастия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получавших розувастатин, может выявляться протеинурия. Изменения

количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10-20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении опорно-двигательного 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 было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны печени

При применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Изменения лабораторных показателей

При применении розувастатина также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных явлениях: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

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

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия,

направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 4 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 4). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): совместное применение розувастатина с определенными ингибиторами протеазы ВИЧ или с комбинацией ингибиторов протеазы ВИЧ может увеличить экспозицию (AUC) розувастатина до 7 раз (см. таблицу 4). Коррекция дозы розувастатина требуется в зависимости от ожидаемой степени увеличения его экспозиции (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). На основании данных по специфическому взаимодействию не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты 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/сут.) начальная доза препарата не должна превышать 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с

гиперхолестеринемией (см. таблицу 4). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния 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 C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450: результаты исследований *in vitro* и *in vivo* 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 изоферментов цитохрома Р450. Не 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 приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. При необходимости, возможно временное прекращение приема розувастатина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 4)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина не должна превышать 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина 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 розувастатина при одновременном применении с циклоспорином составляет 5 мг (увеличение экспозиции в 7,1 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза), с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза).

Коррекция начальной дозы розувастатина не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем в 2 раза, однако, при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг следует соблюдать осторожность.

Таблица 4. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания величины экспозиции) – результаты опубликованных клинических исследований

Увеличение экспозиции розувастатина в 2 и более раза		
Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC[1] розувастатина по сравнению с монотерапией**
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сут., 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,39 раза
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сут., 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,69 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сут.	5 мг однократно	Увеличение в 2,59 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,26 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 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 сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза

Увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза		
Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC[1] розувастатина по сравнению с монотерапией**
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Снижение экспозиции розувастатина		
Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC[1] розувастатина по сравнению с монотерапией**
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

[1] Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывают клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их совместном применении: алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней; фосампренвир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней; рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней.

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 дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная 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.

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.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозировках, и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах на опорнодвигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение креатинфосфокиназы

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 результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

При назначении розувастатина, как и назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

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 или лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). 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 иммуно-опосредованной 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 совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Противопоказания»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и

через 3 месяца после начала терапии. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основного заболевания 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. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Вспомогательные вещества

Препарат Реддистатин® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Реддистатин® в дозировках 10 мг, 20 мг и 40 мг содержит краситель солнечный закат желтый (Е110), который может вызывать аллергические реакции.

Интерстициальное заболевание легких

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

Сахарный диабет 2-го типа

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или при работе,

требующей повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Форма выпуска

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

По 7 таблеток в блистере из (ПВХ/Al/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 10 таблеток в блистере из (ПВХ/Al/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 ºС. 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

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Адрес места производства

Производственное подразделение-II, участки № 42, 45 и 46, Бачупалли Вилладж, Бачупалли Мандал, Медчал Малкаджгири Дистрикт, штат Телангана, 500090, Индия

Formulations Technical Operations- Unit-II, Sy. No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1.

Тел.: (495) 795-39-39

Факс: (495) 795-39-08

Директор Представительства Е.Ю. Пышакова