МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Роксера®**

**Roxera®**

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001450- 250117
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование**: Роксера®

**Международное непатентованное наименование**: розувастатин

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

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

*Ядро:*

| *Активное вещество:* | ***5 мг*** | ***10 мг*** | ***15 мг*** |
|---|---|---|---|
| Розувастатин кальция | 5,21 мг | 10,42 мг | 15,62 мг |
| (что соответствует розувастатину | 5 мг | 10 мг | 15 мг) |

*Вспомогательные вещества:*

Целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

*Оболочка:*

Бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1], макрогол - 6000, титана диоксид, лактозы моногидрат

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

*Ядро:*

| *Активное вещество:* | ***20 мг*** | ***30 мг*** | ***40 мг*** |
|---|---|---|---|
| Розувастатин кальция | 20,83 мг | 31,25 мг | 41,66 мг |
| (что соответствует розувастатину | 20 мг | 30 мг | 40 мг) |

*Вспомогательные вещества:*

Целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

*Оболочка:*

Бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1], макрогол - 6000, титана диоксид, лактозы моногидрат

**Описание**

*Таблетки 5 мг:*

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «5», нанесенная методом тиснения. На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

*Таблетки 10 мг:*

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «10», нанесенная методом тиснения. На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

*Таблетки 15 мг:*

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «15», нанесенная методом тиснения. На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

*Таблетки 20 мг:*

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской.

На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

*Таблетки 30 мг:*

капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах.

На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

*Таблетки 40 мг:*

капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы

**Код АТХ:** C10AA07

**Фармакологические свойства**

***Механизм действия***

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

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

***Фармакодинамика***

Розувастатин снижает повышенные сывороточные концентрации холестерина-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает сывороточную концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (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 розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приёме 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 | Апо В | Апо А-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 с исходным значением)**

| Доза | Коли-чество пациен-тов | ТГ | ХС-ЛПНП | Общий ХС | ХС-ЛПВП | ХС-неЛПВП | ХС-ЛПОНП | ТГ-ЛПОНП |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Пла-цебо | 26 | 1 | 5 | 1 | -3 | 2 | 2 | 6 |
| 5 мг | 25 | -21 | -28 | -24 | 3 | -29 | -25 | -24 |
| 10 мг | 23 | -37 | -45 | -40 | 8 | -49 | -48 | -39 |
| 20 мг | 27 | -37 | -31 | -34 | 22 | -43 | -49 | -40 |
| 40 мг | 25 | -43 | -43 | -40 | 17 | -51 | -56 | -48 |

*Клиническая эффективность*

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

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

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной сывороточной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 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 содержания

триглицеридов и с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. также раздел «Особые указания»).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней сывороточной 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-х лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от -0,0196 до -0,0093, $p < 0,001$]. 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 розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) 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 %.

Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим холестерин и метаболизирующим 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 неспецифическим субстратом системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

*Выведение*

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс — 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в «печеночной» элиминации розувастатина.

*Линейность*

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

***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

*Возраст и пол*

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

*Этнические группы*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и максимальной концентрации ($C_{max}$) в плазме крови розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы, у индийцев показано увеличение медианы AUC и $C_{max}$ в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

*Почечная недостаточность*

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

*Печеночная недостаточность*

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8-9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов 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) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

**Показания к применению**

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) — в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия — в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) — в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза — в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения плазменной концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП.
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, 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 плазменная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как: артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

**Противопоказания**

***При суточной дозе до 30 мг***

- Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;

- беременность, период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет.

***При суточной дозе 30 мг и более***

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

**С осторожностью**

***При суточной дозе до 30 мг***

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

***При суточной дозе 30 мг и более***

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

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

Препарат Роксера® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют (известно, что другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способны выделяться с грудным молоком), поэтому в период кормления грудью применение препарата необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы**

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

До начала терапии препаратом Роксера® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание национальные рекомендации по целевым концентрациям липидов в плазме крови.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Роксера® 1 раз в сутки.

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг/сут.

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, необходимо также учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении дозы 40 мг/сут, по сравнению с более низкими дозами препарата, повышение дозы до максимальной 40 мг/сут следует рассматривать только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг/сут, и которые будут находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг/сут.

Не рекомендуется применение дозы 40 мг/сут у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Роксера® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Роксера® противопоказано. Применение препарата Роксера® в дозе более 30 мг/сут пациентам с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин) противопоказано. Пациентам с

почечной недостаточностью умеренной степени рекомендуемая начальная доза препарата Роксера® составляет 5 мг/сут.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Препарат Роксера® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Не требуется коррекции дозы.

*Этнические группы*

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина. Для пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза препарата Роксера® составляет 5 мг/сут, применение препарата Роксера® в дозе 40 мг противопоказано.

*Генетический полиморфизм*

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Роксера® составляет 20 мг 1 раз в сутки.

*Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям*

Применение препарата Роксера® в дозе 40 мг пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений, противопоказано. При необходимости применения доз 10-20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг/сут.

*Сопутствующая терапия*

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Роксера® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с траспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз). Следует ознакомиться с инструкцией по применению вышеуказанных препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Роксера®. В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Роксера®. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить

соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Роксера® и рассмотреть возможность снижения его дозы.

**Побочное действие**

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении 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.

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

| | |
|---|---|
| очень часто | ≥ 1/10 |
| часто | от ≥ 1/100 до < 1/10 |
| нечасто | от ≥ 1/1000 до < 1/100 |
| редко | от ≥ 1/10000 до < 1/1000 |
| очень редко | < 1/10000 |

частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

частота неизвестна: тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

редко: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отёк.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:*

часто: сахарный диабет 2-го типа.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: головная боль, головокружение;

очень редко: потеря или снижение памяти;

частота неизвестна: периферическая нейропатия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

частота неизвестна: кашель, одышка.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:*

часто: запор, тошнота, боль в животе;

редко: панкреатит;

очень редко: желтуха, гепатит;

частота неизвестна: диарея.

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

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто: миалгия;

редко: миопатия (включая миозит), рабдомиолиз (с острой почечной недостаточностью или без нее);

очень редко: артралгия;

частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК в плазме крови более чем в 5 раз выше верхней границы нормы терапию следует приостановить.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

У пациентов, получающих терапию розувастатином, может выявляться протеинурия. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдается менее чем у 1 % пациентов, получающих 10-20 мг розувастатина, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. 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.

Очень редко: гематурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

частота неизвестна: гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

часто: астенический синдром;

частота неизвестна: периферические отеки.

*Лабораторные показатели:*

При применении розувастатина также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: гипергликемия, повышение концентрации билирубина в плазме крови,

активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в плазме крови, изменение сывороточной концентрации гормонов щитовидной железы.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

**Передозировка**

Клиническая картина передозировки не описана. При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение передозировки симптоматическое, необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК, специфического антидота не существует, гемодиализ неэффективен.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

*Ингибиторы транспортных белков*

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания» и таблицу 3).

*Циклоспорин*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. таблицу 3). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ*

Одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать экспозицию розувастатина (см. таблицу 3). Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных $AUC_{(0\text{-}24\ ч)}$ и $C_{max}$ розувастатина в

2 и 5 раз, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы» и таблицу 3).

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению $C_{max}$ и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сут) 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»). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут (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 у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций.

*Антациды*

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и 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 $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20 % и его $C_{max}$ на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

*Изоферменты системы цитохрома Р450*

Результаты исследований, проводимые в условиях *in vivo* и *in vitro,* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома Р450. Кроме того розувастатин является слабым субстратом для этой системы

изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

*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 одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

***Взаимодействия с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)***

Дозу препарата Роксера® следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Роксера® должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Роксера®, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Роксера® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

**Таблица 3**

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

| **Режим сопутствующей терапии** | **Режим приема розувастатина** | **Изменение AUC розувастатина** |
|---|---|---|
| Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней | Увеличение в 7,1 раза |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней | 10 мг однократно | Увеличение в 3,1 раза |

| | | |
|---|---|---|
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней | 20 мг 1 раз в сутки, 7 дней | Увеличение в 2,1 раза |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Увеличение в 1,9 раза |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа | 20 мг однократно | Увеличение в 2 раза |
| Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней | 10 мг однократно | Увеличение в 1,6 раза |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней | Увеличение в 1,5 раза |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней | 10 мг однократно | Увеличение в 1,4 раза |
| Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки | Нет данных | Увеличение в 1,4 раза |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней | 10 мг или 80 мг однократно | Увеличение в 1,4 раза |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | Увеличение в 1,2 раза |
| Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней | 10 мг однократно | Без изменений |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней | 40 мг, 7 дней | Без изменений |
| Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней | 10 мг однократно | Без изменений |
| Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней | 10 мг, 7 дней | Без изменений |
| Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней | 20 мг однократно | Без изменений |
| Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Без изменений |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней | 80 мг однократно | Без изменений |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 80 мг однократно | Снижение на 28 % |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней | 20 мг однократно | Снижение на 47 % |

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

*Антагонисты витамина К*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

*Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)*

Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

*Другие лекарственные средства*

Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

**Особые указания**

*Нарушение функции почек*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при постмаркетинговом изучении розувастатина, выше при приёме дозы 40 мг/сут. У пациентов, принимающих препарат Роксера® в дозе 30 или 40 мг/сут, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения (не реже чем 1 раз в 3 месяца).

*Влияние на опорно-двигательный аппарат*

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, так как нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении розувастатина выше при применении дозы 40 мг/сут.

*Определение активности КФК*

Сывороточную активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная

сывороточная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше верхней границы нормы), через 5-7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5-кратное превышение верхней границы нормы).

*Перед началом терапии*

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза или применение препарата противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе),
- миотоксические явления при приёме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе,
- чрезмерное употребление алкоголя,
- возраст старше 65 лет,
- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови,
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная сывороточная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы, терапию препаратом Роксера® начинать нельзя.

*В период терапии препаратом*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная 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 сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы). Если симптомы исчезают, и сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® или других ингибиторов ГМГ-КоА-

редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

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

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), противогрибковыми средствами – производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учётом возможного риска. Препарат Роксера® в дозе 30 мг/сут противопоказан для комбинированной терапии с фибратами.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

*Печень*

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен с осторожностью применяться у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени или его применение противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Роксера® 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 до начала лечения препаратом Роксера® должна проводиться терапия основных заболеваний.

*Этнические особенности*

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Препарат Роксера® содержит лактозу, в связи с чем, его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка).

При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

*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 выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)**

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. Тем не менее, учитывая возможность развития головокружения и других побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

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

*Таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг:* по 10 или 14 таблеток в блистер из комбинированного материала ОПА/Al/ПВХ - алюминиевой фольги.

1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 таблеток) или 1, 2, 4, 6 блистеров (блистер по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

*Таблетки 30 мг и 40 мг:* по 10 или 7 таблеток в блистер из комбинированного материала ОПА/Al/ПВХ - алюминиевой фольги.

1, 2, 3, 6, 9 блистеров (блистер по 10 таблеток) или 2, 4, 8, 12 блистеров (блистер по 7 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Производитель (Все стадии производства)**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:**

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452