МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001357-030615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тевастор®
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг
лекарственная форма, дозировка

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль
наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «__» 030615 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика.*** Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (Хс). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез 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. Розувастатин снижает повышенную концентрацию холестерин-липопротеинов низкой	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (Хс). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез Хс и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Р озувастатин 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. Розувастатин снижает повышенную концен-

Старая редакция	Новая редакция
плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерин-липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 (АпоА-1), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии розувастанином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме.	трацию холестерин-липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерин-липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 (АпоА-1), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии розувастанином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме.
Фармакокинетика *Всасывание.* Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность - примерно 20%. *Распределение.* Розувастатин накапливается преимущественно в печени, основным органом синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. Объем распределения (V_d) - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. *Метаболизм.* Биотрансформируется в небольшой степени (около	***Фармакокинетика*** *Всасывание.* Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность - примерно 20%. *Распределение.* Розувастатин накапливается преимущественно в печени, основным органом синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. Объем распределения (V_d) - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. *Метаболизм.* Биотрансформируется в небольшой степени (около

Старая редакция	Новая редакция
10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.	10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. 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-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметильный метаболит 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.
Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил 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 с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%).	*Выведение.* Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%).
Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.	Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.
Фармакокинетика в особых клинических случаях. Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокине-	*Фармакокинетика в особых клинических случаях.* Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокине-

Старая редакция	Новая редакция
тику розувастатина. Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC), по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимых различий среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-	тику розувастатина. Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC), по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимых различий среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметильного метаболита существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметильного метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявле-

Старая редакция	Новая редакция
Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.	но увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, 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 AUC к розувастатину 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 или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIб по Фредриксону) 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	**Показания к применению** • Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIа, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIб) в качестве дополнения к диете, когда диета и др угие нем е-дикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. • Семейная гомозиготная гиперхоле-

Старая редакция	Новая редакция
диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту. • Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) 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 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 концентрация С-реактивного белка (не менее 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).	стеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. • Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) 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 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 концентрация С-реактивного белка (более 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).
Способ применения и дозы Внутрь в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевы-	**Способ применения и дозы** Внутрь в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. При необходимости

Старая редакция	Новая редакция
вая и не измельчая. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам. До начала терапии препаратом Тевастор® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Тевастор® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным по-	приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам. До начала терапии препаратом Тевастор® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Тевастор® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска развития побочных эф-

Старая редакция	Новая редакция
вышением риска развития побочных эффектов. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4-х недель терапии и/или повышении дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена. Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг. Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор® в любых дозах при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозировке 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (См. раздел **«Особые указания»**). При применении доз 10 и 20 мг рекомендуется началь-	фектов. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4-х недель терапии и/или повышении дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена. *У пациентов пожилого возраста* (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг. *Пациенты с почечной недостаточностью.* У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор® в любых дозах при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозировке 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. *Особые популяции. Этнические группы.* При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. раздел "Особые указания"). Следует учитывать данный факт при применении препарата Тевастор® у данных групп пациентов. Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза со-

Старая редакция	Новая редакция
ная доза для пациентов данной группы 5 мг. У пациентов с полиморфизмом гена SLC01B1 концентрация розувастатина в плазме крови повышается. При необходимости применения препарата Тевастор® у данной группы пациентов рекомендуется начальная доза - 5 мг. При одновременном применении препарата Тевастор® с циклоспорином и ингибиторами протеазы (атазанавир, лопинавир) возрастает риск возникновения миопатии, поэтому следует рассмотреть альтернативные схемы терапии. В случае, если одновременное применение этих препаратов неизбежно, рекомендуемая суточная доза - 5 мг.	ставляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы. *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 и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Тевастор® составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). *Предрасположенность к миопатии* Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (См. раздел **«Особые указания»**). При применении доз 10 и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг. *Сопутствующая терапия* Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Тевастор® с циклоспорином и ингибиторами протеазы ВИЧ (включая комбинацию ритонавира с атаза-

Старая редакция	Новая редакция
	навиром, лопинавиром) возрастает риск возникновения миопатии (включая рабдомиолиз), поэтому следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или временной отмены препарата Тевастор®. В случае, если одновременное применение этих препаратов неизбежно, следует оценить соотношение пользы риска сопутствующей терапии с препаратом Тевастор® и рассмотреть возможность снижения его дозы.
Побочное действие Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Тевастор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Определение частоты побочных реакций: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). *Со стороны иммунной системы:* редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек. *Со стороны эндокринной системы:* часто - сахарный диабет 2 типа. *Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):* ча сто - головная боль, головокружение. *Со стороны пищеварительной системы:*	**Побочное действие** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Тевастор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Определение частоты побочных реакций: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000), неизвестная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). *Со стороны иммунной системы:* редко - реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек. *Со стороны эндокринной системы:* часто - сахарный диабет 2 типа. *Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):* ча сто - головная боль, головокружение. *Со стороны пищеварительной системы:*

Старая редакция	Новая редакция
часто - запор, тошнота, боли в животе; редко - панкреатит.	часто - запор, тошнота, боли в животе; редко - панкреатит.
Со стороны кожных покровов: нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница.	*Со стороны кожных покровов:* нечасто - кожный зуд, сыпь, крапивница.
Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.	*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.
Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Тевастор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.	*Прочие:* часто - астенический синдром. *Описание нежелательных эффектов* *Со стороны мочевыводящей системы:* у пациентов, получавших Тевастор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. 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.
Со стороны костно-мышечной системы: при применении препарата Тевастор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг - миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.	*Со стороны костно-мышечной системы:* при применении препарата Тевастор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг - 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) те-	Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве слу-

Старая редакция	Новая редакция
рапию следует приостановить. *Со стороны печени:* дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно. *Лабораторные показатели:* повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. *Прочие:* часто - астенический синдром.	чаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапию следует приостановить. *Со стороны печени:* дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно. *Лабораторные показатели:* повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.
Постмаркетинговое применение *Со стороны крови и лимфатической системы:* неуточненная частота - тромбоцитопения. *Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - желтуха, гепатит; редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз; неуточненная частота - диарея. *Со стороны костно-мышечной системы:* очень редко - артралгия; неуточненная частота - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. *Со стороны ЦНС:* очень редко - полинейропатия, потеря или снижение памяти. *Со стороны дыхательной системы:* неуточненная частота - кашель, одышка. *Со стороны мочевыводящей системы:* очень редко - гематурия. *Со стороны кожных покровов и подкожно-*	***Постмаркетинговое применение*** *Со стороны крови и лимфатической системы:* неизвестная частота - тромбоцитопения. *Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - желтуха, гепатит; редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз; неизвестная частота - диарея. *Со стороны костно-мышечной системы:* очень редко - артралгия; неизвестная частота - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. *Со стороны ЦНС:* очень редко - полинейропатия, потеря памяти. *Со стороны дыхательной системы:* неизвестная частота - кашель, одышка. *Со стороны мочевыводящей системы:* очень редко - гематурия. *Со стороны кожных покровов и подкожно-*

Старая редакция	Новая редакция
жировой клетчатки: неуточненная частота - синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны репродуктивной системы:* неуточненная частота – гинекомастия. *Прочие:* неуточненная частота - периферические отеки. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.	*жировой клетчатки:* неизвестная частота - синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны репродуктивной системы:* неизвестная частота - гинекомастия. *Прочие:* неизвестная частота - периферические отеки. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.
Передозировка При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.	**Передозировка** При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспори-	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** *Влияние применения других препаратов на розувастатин* *Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с

Старая редакция	Новая редакция
на при этом не менялась. Одновременное применение приводит к повышению плазменной концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (увеличению международного нормализованного отношения (МНО)). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО). Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не выявило изменений AUC или C_{max} ни у одного препарата. Однако их фармакодинамическое взаимодействие и возникновение неблагоприятных эффектов исключить нельзя. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. По данным специальных исследований соответствующих фармакокинетических взаимодействий с фенофибратом не отмечено, однако, могут быть иные фармакодинамические взаимодействия. Гемофиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты, увеличивают риск возникновения миопатии, когда применяются одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.	OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 3 и 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 3). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). *Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ):* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции к розувастатину (см. таблицу 3). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC(0-24) и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы

Старая редакция	Новая редакция
Вероятно, в связи с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА могут вызвать миопатию и при применении в монотерапии. Хотя точный механизм взаимодействия розувастатина с ингибиторами протеаз неизвестен, их одновременное применение может вызвать стойкое усиление действия розувастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев совместное применение 20 мг розувастатина и комбинации ингибиторов протеаз (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг) вызывало приблизительно двух- и пятикратное повышение AUC и C_{max} соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз при терапии пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не рекомендуется. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. Одновременное применение розувастатина	ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 3). *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»). 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 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 приёме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 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

Старая редакция	Новая редакция
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 на фоне применения розувастатина. На основании исследований взаимодействия розувастатина с дигоксином клинически значимого взаимодействия не выявлено. Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.	розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. *Антациды:* одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось. *Эритромицин:* одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина. *Изоферменты цитохрома P450:* результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. 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 P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флукона-

Старая редакция	Новая редакция
	золом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). *Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 3)* Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину 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 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 к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания).

Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина**
Циклоспорин 75-200	10 мг 1 раз в сутки,10	Увеличение в 7,1 раза

Старая редакция	Новая редакция		
	мг 2 раза в сутки, 6 мес.	дней	
	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 сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
	Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
	Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
	Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
	Типранавир 500 мг/ритонави	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза

Старая редакция	Новая редакция		
	р 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней		
	Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
	Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
	Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
	Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
	Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
	Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
	Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
	Рифампин 450 мг 1 раз	20 мг однократно	Без изменений

Старая редакция	Новая редакция

в сутки, 7 дней		
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 сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние применения розувастатина на другие препараты

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

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и

Старая редакция	Новая редакция
	пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами. *Другие лекарственные средства:* не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.
Особые указания Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели	**Особые указания** *Эффекты со стороны почек* Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Старая редакция	Новая редакция
функции почек. Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор®, в частности, в дозировке свыше 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозировке 40 мг. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН). Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или пр и наличии серьез ных мышечных симптомов, вызывающих постоян-	*Эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата* Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор®, в частности, в дозировке свыше 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозировке 40 мг. *Определение активности КФК* Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН). *Перед лечением* Перед применением препарата Тевастор®, также как и перед применение других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, необходимо оценить соотношение ожидаемого риска и возможной

Старая редакция	Новая редакция
ный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Рекомендуется производить функциональную диагностику печени до и в течение 3 месяцев после начала терапии. У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреоидизмом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор®.	пользы терапии и про водить клиническое наблюдение. *Во время лечения* Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или пр и наличии серьез ных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Рекомендуется производить функциональную диагностику печени до и в течение 3 месяцев после начала терапии. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов. в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также

Старая редакция	Новая редакция
	терапия иммунодепрессинными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Тевастор® и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемофиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липиднижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемофиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Тевастор® и гемфиброзила. Необходимо тщательно оценить соотношение ожидаемого риска и возможной пользы при совместном применении препарата Тевастор® и фибратов или липиднижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Тевастор® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами", "Противопоказания"). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Тевастор®

Старая редакция	Новая редакция
	необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). *Эффекты со стороны печени* Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала. Прием препарата Тевастор® следует прекратить или уменьшить его дозу, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреоидизмом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор®. *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 - европейцев (см. Разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакокинетика"), *Ингибиторы протеазы ВИЧ* Не рекомендуется совместное применение препарата Тевастор® с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). *Непереносимость лактозы* Препарат Тевастор® не следует применять

Старая редакция	Новая редакция
	у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. *Интерстициальное заболевание легких* При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами. Сахарный диабет 2-го типа У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Тевастор® ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.
Влияние на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой Исследований, направленных на изучение влияния препарата Тевастор® на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор® следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно развитие головокружения.	***Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами*** Исследований по изучению влияния препарата Тевастор® на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор® следует соблюдать осторожность в связи возможным развитием головокружения.

Менеджер по регистрации «Тева» «Teva» LLC И.Е. Крючкова