

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
для медичного застосування препарату

**КРЕСТОР**  
**(CRESTOR®)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** розувастатин; біс[(Е)-7-[4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-у1](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-еноїнова кислота];

**основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки 5 мг – круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою, жовтого кольору, з гравіруванням «ZD4522 5» на одному боці та пласкі з іншого;

таблетки 10 мг - круглі, двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою, з гравіруванням “ZD4522 10” на одному боці та пласкі на іншому; таблетки 20 мг - круглі, двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою з гравіруванням “ZD4522 20” на одному боці; таблетки 40 мг – овальні, двоопуклі рожевого кольору, вкриті оболонкою, з гравіруванням “ZD4522 40” на іншому боці;

**склад:** 1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг у вигляді розувастатину кальцію; **допоміжні речовини:** лактози моногідрат, целюлоза мікрористалічна, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза, гліцерол триацетат, титану діоксид, заліза оксид червоний (заліза оксид жовтий для 5 мг), вода очищена.

**Форма випуску.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТС С10А А07.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Головною мішенню дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину (ХС) та катаболізм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Розувастатин збільшує число печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), дещо збільшує кількість холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-І (АпоА-І), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії Крестором, через 2 тижні лікування ефект досягає 90% від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно триває.

**Клінічна ефективність**

Крестор ефективний у дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії, незалежно від раси, статі або віку, у тому числі у пацієнтів з цукровим діабетом та з сімейною гіперхолестеринемією.

У 80% пацієнтів з гіперхолестеринемією Іа та Ів типу (середній базовий рівень ХС-ЛПНЩ становить приблизно 4,8 ммоль/л) на фоні прийому препарату у дозі 10 мг рівень ХС-ЛПНЩ досягає значень < 3 ммоль/л. У пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують Крестор у дозі 20-80 мг, спостерігається позитивна динаміка ліпідного профілю (дослідження за участі 435 пацієнтів). Після титрування до добової дози 40 мг (12 тижнів терапії) спостерігається зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 53%. У 33% пацієнтів досягається рівень ХС-ЛПНЩ < 3 ммоль/л.

У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які приймають Крестор у дозі 20 мг та 40

мг, середнє зниження рівня ХС-ЛПНЩ становить 22%.

Адитивний ефект спостерігається у комбінації з фенофібратом по відношенню до вмісту тригліцеридів та з ніотиновою кислотою по відношенню до вмісту ХС-ЛПВЩ.

Дослідження впливу розувастатину на зменшення кількості ускладнень, зумовлених ліпідними порушеннями, такими як ішемічна хвороба серця, поки що не закінчені.

#### *Фармакокінетика*

##### *Всмоктування та розподіл*

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після прийому внутрішньо. Біодоступність становить приблизно 20%. Розувастатин накопичується в печінці. Об'єм його розподілу становить приблизно 134 л. Майже 90% розувастатину зв'язується з білками плазми, в основному з альбуміном.

##### *Метаболізм*

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10%). Розувастатин є непрофільним субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P<sub>450</sub>. Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9. Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 беруть меншу участь у метаболізмі. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50% менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні.

##### *Виведення*

Приблизно 90% дози розувастатину виводиться у незмінному стані з фекаліями (включаючи абсорбований та не абсорбований розувастатин). Інша частина виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7%). Як і у випадку інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, у процесі печінкового захоплення розувастатину бере участь переносник холестерину, який виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

##### *Лінійність*

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

##### *Особливі популяції хворих.*

*Вік і стать* не впливають на фармакокінетику розувастатину.

##### *Етнічні групи.*

Порівняльні дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих азіатської раси, що мешкають в Азії, показали збільшення AUC (площа під кривою “концентрація-час”) та C<sub>max</sub> приблизно удвічі, порівнюючи з показниками європейців, що мешкають у Європі та Азії. Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на отримані відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз серед різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці серед європейців та темношкірих пацієнтів.

##### *Хворі з нирковою недостатністю*

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі істотно не змінюється. У пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50% вищою, ніж у здорових добровольців.

##### *Хворі з печінковою недостатністю*

Серед хворих з різними ступенями печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину у пацієнтів з балом 7 та нижче за шкалою Чайлд-Пью. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлд-Пью спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі. Досвід застосування розувастатину у пацієнтів з балом вище 9 за шкалою Чайлд-Пью відсутній.

**Показання для застосування.**

Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, включаючи сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію) або змішана гіперхолестеринемія (тип Ів) як доповнення до дієти, коли дієта та інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) є недостатніми.

Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія як доповнення до дієти та іншої холестеринзнижувальної терапії (наприклад, ЛПНЩ-аферез) або у випадках, коли така терапія не підходить пацієнту.

Лікування атеросклерозу з метою сповільнення або відстрочки прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.

**Спосіб застосування та дози.**

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіполіпідемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і під час лікування Крестором. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від мети терапії та відповіді на лікування, керуючись рекомендаціями про цільові рівні ліпідів.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів, які починають лікування препаратом або яких переводять з прийому інших ГМГ-КоА редуктази, повинна становити 5 або 10 мг на добу. Для вибору початкової дози слід керуватися індивідуальним рівнем холестерину та враховувати ризик серцево-судинних ускладнень у майбутньому, а також ризик розвитку небажаних явищ. За необхідності, дозу можна збільшувати до наступної не раніше, ніж через 4 тижні (див. розділ “Фармакодинаміка”). У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку небажаних явищ при прийомі 40 мг Крестору порівняно з меншими дозами, збільшення дози до 40 мг можливе через 4 тижні лікування лише у пацієнтів з важкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (особливо у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією), у яких не було досягнуто бажаного результату при застосуванні 20 мг та які перебуватимуть під ретельним наглядом спеціалістів. Особливий нагляд рекомендований на початку прийому 40 мг препарату.

Крестор застосовують внутрішньо, не розжовуючи, таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. Крестор можна приймати у будь-який час незалежно від прийому їжі.

*Пацієнти похилого віку*

Рекомендована початкова доза у пацієнтів старших 70 років становить 5 мг на добу.

*Пацієнти з нирковою недостатністю*

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Пацієнти з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості повинні починати лікування Крестором з дози 5 мг на добу.

Максимальна добова доза для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня становить 40 мг, для пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня - 20 мг.

Застосування всіх доз Крестору протипоказане пацієнтам з важким перебігом ниркової недостатності. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв., див. розділи “Протипоказання” та “Фармакокінетика”).

*Пацієнти з печінковою недостатністю*

Досвід застосування препарату у пацієнтів з печінковою недостатністю з балом вище 9 за шкалою Чайльд-Пью відсутній. Крестор протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії.

*Етнічні групи*

При вивченні фармакокінетичних параметрів розувастатину у пацієнтів, які належать до різних етнічних груп, відзначалося збільшення його системної концентрації у пацієнтів азіатської раси. Таким пацієнтам слід починати лікування з дози 5 мг. Доза 40 мг протипоказана. Максимальна добова доза становить 20 мг.

*Пацієнти, що мають схильність до розвитку міопатії (див розділ “Протипоказання”)*

Початкова доза для цієї групи пацієнтів становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана. Максимальна добова доза становить 20 мг.

**Побічна дія.** Небажані явища, які спостерігались під час лікування Крестором, були помірно вираженими та зникали самостійно. Частота припинення лікування через небажані явища під час проведення клінічних досліджень була менше 4%. Частота виникнення небажаних явищ оцінювалася за такою шкалою: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); не відомо (не може бути визначена з наявних даних).

З боку імунної системи

*Рідко:* реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи

*Часто:* головний біль, запаморочення.

З боку шлунково-кишкового тракту

*Часто:* запор, нудота, біль у животі.

*Рідко:* панкреатит

З боку шкіри та придатків

*Нечасто:* свербіж, висип та кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи

*Часто:* міалгія.

*Рідко:* міопатія та рабдоміоліз.

Загальні розлади

*Часто:* астенія.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, частота виникнення небажаних явищ дозозалежна.

З боку сечовивідної системи: у пацієнтів, які застосовують Крестор, може виявитися протеїнурія, в основному каналцева. Зміна кількості білка у сечі (від відсутності до слідів або до ++ та більше) спостерігалася у  $< 1\%$  пацієнтів, які отримували 10 - 20 мг препарату, та приблизно у 3%, які приймали 40 мг. Незначні зміни кількості білка в сечі спостерігались при прийомі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала при продовженні терапії і не є ознакою виникнення гострого або прогресування існуючого захворювання нирок.

З боку скелетної мускулатури: міалгію, міопатію та рідко рабдоміоліз спостерігали у пацієнтів, які застосовували всі дози і особливо у тих, хто застосовував препарат у дозі понад 20 мг.

Дозозалежне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) спостерігалось у пацієнтів, які застосовували розувастатин; у більшості випадків воно було незначним, безсимптомним та тимчасовим. При підвищенні рівня КФК (у 5 та більше разів порівняно з верхньою межею норми) терапія розувастатином повинна бути призупинена.

З боку печінки: як і при прийомі інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, спостерігалось дозозалежне підвищення рівнів трансаміназ у невеликої кількості пацієнтів. У більшості випадків воно було незначним, безсимптомним та тимчасовим.

Крім вищевказаного, після впровадження лікарського засобу у широку медичну практику спостерігались такі явища:

З боку шлунково-кишкового тракту:

*Не відомо:* діарея

З боку гепато-біліарної системи

*Рідко:* підвищення рівнів трансаміназ.

*Дуже рідко:* жовтяниця, гепатит.

З боку скелетно-м'язової системи

*Рідко:* артралгія.

З боку нервової системи

*Дуже рідко:* полінейропатія, втрата пам'яті.

*З боку сечовивідної системи:*

Дуже рідко: гематурія.

Частота повідомлень рабдоміоліз, тяжкі порушення функції нирок та печінки ( в основному підвищення функції трансаміназ) було вищою при прийомі 40 мг препарату.

*З боку шкіри та придатків:*

*Не відомо: синдром Стивенса-Джонсона*

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до розувастатину або до будь-якого компонента таблетки;
- захворювання печінки в активній фазі, включаючи стійке підвищення рівнів трансаміназ, яке неможливо пояснити, та будь-яке підвищення рівнів трансаміназ у три та більше разів, порівнюючи з верхньою межею норми;
- виражене порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.);
- міопатія;
- одночасне застосування циклоспорину;
- вагітність та лактація;
- вік до 18 років.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу.

### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендується підтримуюча терапія. Потрібен контроль функції печінки та рівнів КФК. Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

### **Особливості застосування.**

*Перед початком лікування.*

Крестор, як й інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, слід призначати з обережністю пацієнтам, які мають схильність до розвитку міопатії/рабдоміолізу. Факторами ризику можуть бути:

- ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоїдизм;
- наявність спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- міотоксичність, спричинена іншими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази або фібратами в анамнезі;
- зловживання алкоголем;
- належність до азійської раси;
- 
- вік старше 70 років;
- стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину в плазмі;
- одночасне застосування фібратів.

У таких випадках слід враховувати співвідношення ризику та користі від лікування; за такими пацієнтами необхідно ретельно наглядати. Якщо рівень КФК значно підвищений (у 5 разів вищий, ніж верхня межа норми) ще до початку терапії, призначати розувастатин не потрібно.

*Під час лікування* слід поінформувати пацієнта про необхідність негайного повідомлення лікаря про випадки несподіваного м'язового болю, м'язової слабкості або спазмів, особливо, якщо вони поєднуються з нездужанням та пропасницею. У таких пацієнтів слід визначити рівень КФК. Лікування слід припинити, якщо рівень КФК значно збільшений (у 5 та більше разів, порівнюючи з верхньою межею норми) або, якщо м'язові симптоми різко виражені та викликають щоденний дискомфорт (навіть, якщо рівень КФК не досягає 5-разового збільшення, порівнюючи з верхньою межею норми). Якщо симптоми зникають і рівень КФК повертається до фізіологічних рівнів, слід розглядати можливість повторного призначення Крестору або інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази у менших дозах. За пацієнтом слід ретельно наглядати. Рутинний контроль КФК за відсутності симптомів недоцільний. Під час проведення клінічних досліджень не було ознак посилення впливу на

скелетну мускулатуру при прийомі Крестору та супутньої терапії. Однак повідомлялось про збільшення випадків міозиту та міопатії у пацієнтів, які застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази одночасно з похідними фібринової кислоти, включаючи гемфіброзил, з циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеаз та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил збільшує ризик виникнення міопатії при одночасному призначенні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА редуктази. Тому не рекомендується одночасно призначати Крестор та гемфіброзил. Слід ретельно оцінити співвідношення ризику та можливої користі при одночасному призначенні Крестору та фібратаів або ніацину.

Одночасне застосування Крестору у дозі 40 мг з фібратами протипоказане.

Крестор на слід призначати пацієнтам з гострими тяжкими станами, такими, як сепсис, гіпотензія, обширні хірургічні втручання, травма, важкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення або неконтрольована епілепсія, що можуть бути факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу.

*Вплив на нирки.* У пацієнтів, які отримували високі дози Крестору (в основному 40 мг), спостерігалась канальцева протейнурія, яка у більшості випадків була тимчасовою або короткочасною. Ця протейнурія не була свідченням виникнення гострого або прогресування існуючого захворювання нирок. У пацієнтів, які застосовують препарат у дозі 40 мг, рекомендується періодично контролювати показники функції нирок протягом лікування.

*Вплив на скелетну мускулатуру.* При лікуванні Крестором (особливо у дозах > 20 мг) спостерігались ефекти з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія та рідко рабдоміоміз.

*Визначення креатинфосфокінази (КФК).* Визначення КФК не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або при наявності інших ймовірних причин збільшення КФК, що може призвести до неправильної інтерпретації отриманих результатів. У випадку, коли вихідний рівень КФК збільшений (у 5 разів вищий ніж верхня межа норми), повторний тест слід провести через 5 – 7 днів. Не слід починати терапію, якщо повторний тест підтвердить вихідний високий рівень КФК (у 5 разів вищий, ніж верхня межа норми).

*Діти.* Ефективність та безпека застосування у дітей не встановлені. Досвід застосування у педіатричній практиці обмежений невеликою кількістю дітей (від 8 років та старше) з сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією. Застосовувати Крестор для лікування у дітей не рекомендується.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

*Циклоспорин:* при одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину площа під кривою “концентрація-час” (AUC) розувастатину була в середньому у 7 разів більшою, порівнюючи з показником, отриманим у здорових добровольців. Одночасне застосування не впливає на концентрацію циклоспорину у плазмі.

*Антагоністи вітаміну К:* як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, на початку терапії та під час збільшення дози препарату у пацієнтів, які отримують одночасно антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин), може спостерігатися збільшення протромбінового часу (INR – International Normalised Ratio). Припинення прийому препарату або зменшення дози може призвести до зменшення INR. У таких випадках рекомендується моніторинг INR.

*Гемфіброзил та інші ліпідзнижувальні засоби:* одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення максимальної концентрації розувастатину у плазмі ( $C_{max}$ ) та AUC розувастатину удвічі. Фармакокінетична взаємодія з фібратами не очікується, але є ймовірність фармакодинамічної взаємодії. Гемфіброзил, фенофібрати, інші фібрати та ліпідзнижувальні дози нікотинової кислоти (дози більші або еквівалентні 1г/добу) збільшували ризик виникнення міопатії при

одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, можливо, у зв'язку з тим, що вони можуть спричинити розвиток міопатії і при їх застосуванні як монотерапії. Таким пацієнтам рекомендується починати терапію з дози 5 мг на добу.

*Антациди:* одночасне застосування розувастатину та антацидів, що містять алюмінію або магнію гідроксид, призводить до зниження плазмової концентрації розувастатину на 50%. Цей ефект менш виражений, якщо антациди застосовують через 2 години після прийому розувастатину. Клінічне значення цієї взаємодії не вивчалось.

*Еритроміцин:* одночасне призначення розувастатину та еритроміцину призводить до зменшення AUC розувастатину на 20% та  $C_{max}$  розувастатину на 30%. Така взаємодія може виникнути через посилення моторики кишечника в результаті прийому еритроміцину.

*Пероральні контрацептиви/гормонзамісна терапія:* одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів збільшує AUC етинілестрадіолу та AUC норгестрелу на 26% та 34%, відповідно. Таке збільшення концентрації у плазмі слід враховувати при призначенні дози контрацептивів. Фармакокінетичні дані про одночасне застосування Крестору та гормонзамісної терапії відсутні, тому таку взаємодію не можна виключити. Однак така комбінація широко використовувалася під час проведення клінічних досліджень і добре переносилася пацієнтами.

*Інші лікарські засоби:* клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

*Ферменти цитохрому P450:* результати досліджень *in vitro* та *in vivo* показали, що розувастатин не є ні інгібітором, ні індуктором ферментів цитохрому P<sub>450</sub>. Крім того, розувастатин є слабким субстратом для цих ферментів. Не відзначалося клінічно значущої взаємодії між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP 2C9 та CYP 3A4) або кетоназолом (інгібітором CYP 2A6 та CYP 3A4). Одночасний прийом розувастатину та ітраконазолу (інгібітора CYP 3A4) збільшує AUC розувастатину на 28% (не має клінічного значення). Таким чином, взаємодії, пов'язаної з метаболізмом цитохрому P450, не очікується.

*Лопінавір/ритонавір:*

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування Крестору та комбінованого продукту, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного AUC<sub>(0-24)</sub> та  $C_{max}$  для розувастатину, відповідно. Взаємодія між Крестором та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Термін придатності – 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** 14 таблеток у блістері, 2 блістери в картонній коробці ( 5 мг, 10 та 20 мг); 7 таблеток у блістері, 4 блістери в картонній коробці (40 мг).

**Виробник.** АйПіЕр Фармасьютикалс Інк., Пуерто-Ріко (США) для АстраЗенека ЮК Лімітед (Великобританія).

**Адреса.** Макклесфілд, Чешир, Великобританія, SK10 2NA.