

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Кардиолип**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Кардиолип

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** розувастатин

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

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг, содержит:

*действующее вещество:* розувастатин кальция – 5,21 мг (в пересчете на розувастатин 5,00 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 49,19 мг, крахмал прежелатинизированный – 24,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,80 мг, магния стеарат – 0,80 мг;

*оболочка таблетки:* Опадрай II (серия 85F240181 Розовый) – 3,20 мг (поливиниловый спирт – 1,28 мг, титана диоксид – 0,78 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) – 0,65 мг, тальк – 0,47 мг, краситель кармин красный (E120) – 0,02 мг).

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг, содержит:

*действующее вещество:* розувастатин кальция – 10,42 мг (в пересчете на розувастатин 10,00 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 98,38 мг, крахмал прежелатинизированный – 48,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,60 мг, магния стеарат – 1,60 мг;

*оболочка таблетки:* Опадрай II (серия 85F240181 Розовый) – 6,40 мг (поливиниловый спирт – 2,56 мг, титана диоксид – 1,56 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) – 1,30 мг, тальк – 0,94 мг, краситель кармин красный (E120) – 0,04 мг).

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг, содержит:

*действующее вещество:* розувастатин кальция – 20,84 мг (в пересчете на розувастатин 20,00 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 196,76 мг, крахмал прежелатинизированный – 96,00 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3,20 мг,

магния стеарат – 3,20 мг;

*оболочка таблетки:* Опадрай II (серия 85F240181 Розовый) – 12,80 мг (поливиниловый спирт – 5,12 мг, титана диоксид – 3,12 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) – 2,60 мг, тальк – 1,88 мг, краситель кармин красный (E120) – 0,08 мг).

### **Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

**Код АТХ:** C10AA07

### **Фармакологические свойства**

#### *Механизм действия*

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

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

#### *Фармакодинамика*

Кардиолип снижает повышенные концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 1 и 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I. Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Кардиолип, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

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

| Доза    | Кол-во пациентов | ХС-ЛПНП | Общий ХС | ХС-ЛПВП | ТГ  | ХС-неЛПВП | АпоВ | Апо А-I |
|---------|------------------|---------|----------|---------|-----|-----------|------|---------|
| Плацебо | 13               | -7      | -5       | 3       | -3  | -7        | -3   | 0       |
| 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    | Кол-во пациентов | ТГ  | ХС-ЛПНП | Общий ХС | ХС-ЛПВП | ХС-неЛПВП | ХС-ЛПОНП | ТГ-ЛПОНП |
|---------|------------------|-----|---------|----------|---------|-----------|----------|----------|
| Плацебо | 26               | 1   | 5       | 1        | -3      | 2         | 2        | 6        |
| 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 концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

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

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

22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. также раздел «Особые указания»).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45 – 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий – ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа».

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2-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 (недостойное 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 применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ( $p < 0,001$ ) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего

смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 %, доверительный интервал 0,40 – 0,68,  $p < 0,001$ ), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, доверительный интервал 0,30 – 0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, доверительный интервал 0,67 – 0,97,  $p = 0,02$ ). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция и распределение*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови ( $C_{\max}$ ) достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

#### *Метаболизм*

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

#### *Выведение*

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент

вариации 21,7 %). Как и в случае 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 приеме.

#### *Особые популяции пациентов*

##### *Возраст и пол*

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

##### *Этнические группы*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация – время») и  $C_{\max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и  $C_{\max}$  в 1,3 раза.

Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетики среди европеоидов и представителей негроидной расы.

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Нарушение функции печени*

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

### Генетический полиморфизм

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

### Показания к применению

Препарат Кардиолип показан для применения у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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 концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин), повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС.

### Противопоказания

- гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ;



- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.

Прием препарата в суточной дозе 40 мг противопоказан пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза

- нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов гидроксигидрокси-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- пациентам монголоидной расы.

### **С осторожностью**

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами (см. раздел «Фармакокинетика»); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные



нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата в суточной дозе 40 мг:

Почечная недостаточность лёгкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин).

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

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

Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного кормления прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой.

Препарат может назначаться в любое время суток независимо от времени приема пищи.

До начала терапии препаратом Кардиолип 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 текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Кардиолип 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций. В случае

необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием нежелательных реакций при приеме дозы 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Нежелательные реакции»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

После 2 – 4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Кардиолип необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекции дозы.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Кардиолип противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30 – 60 мл/мин.) (см. раздел «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

##### *Особые популяции. Этнические группы*

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы (см. раздел «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Кардиолип

данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Генетический полиморфизм*

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Кардиолип составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Пациенты, предрасположенные к миопатии*

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

#### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Кардиолип с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Кардиолип. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Кардиолип и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, о которых сообщалось, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 %

пациентов, получавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 представлен перечень нежелательных реакций при приеме розувастатина по данным клинических исследований и широкого пострегистрационного применения; нежелательные реакции сгруппированы по категориям частоты и классам систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций представлена следующим образом: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 3. Нежелательные реакции по данным клинических исследований и пострегистрационного применения**

| Класс систем органов                                      | Часто                        | Нечасто | Редко                                                                | Очень редко            | Частота неизвестна         |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> |                              |         | тромбоцитопения                                                      |                        |                            |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>              |                              |         | реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек |                        |                            |
| <i>Эндокринные нарушения</i>                              | сахарный диабет <sup>1</sup> |         |                                                                      |                        |                            |
| <i>Психические нарушения</i>                              |                              |         |                                                                      |                        | депрессия                  |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>               | головная боль, головокру-    |         |                                                                      | полинейропатия, потеря | периферическая нейропатия, |

| Класс систем органов                                                           | Часто                         | Нечасто                          | Редко                                         | Очень редко      | Частота неизвестна                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | жжение                        |                                  |                                               | памяти           | нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                               |                                  |                                               |                  | глазная миастения                                                     |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                               |                                  |                                               |                  | кашель, одышка                                                        |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | запор, тошнота, боль в животе |                                  | панкреатит                                    |                  | диарея                                                                |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                               |                                  | повышение активности «печеночных» трансаминаз | желтуха, гепатит |                                                                       |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   |                               | кожный зуд, кожная сыпь, крапив- |                                               |                  | синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная                              |

| Класс систем органов                                                   | Часто   | Нечасто | Редко                                                                             | Очень редко  | Частота неизвестна                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |         | нища    |                                                                                   |              | реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)                                     |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> | миалгия |         | миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночно подобный синдром, разрыв мышцы | артралгия    | тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>                |         |         |                                                                                   | гематурия    |                                                                                                    |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>    |         |         |                                                                                   | гинекомастия |                                                                                                    |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                      | астения |         |                                                                                   |              | отек                                                                                               |

<sup>1</sup> Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных лекарственных реакций, как правило, зависит от дозы.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Нарушения со стороны почек*

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10 – 20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и пострегистрационного опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, и результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

##### *Нарушения со стороны скелетной мускулатуры*

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности, при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть прекращена (см. раздел «Особые указания»).

##### *Нарушения со стороны печени*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, у небольшого числа пациентов, применявших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности трансаминаз, при этом большинство случаев были незначительными, бессимптомными и



кратковременными.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных явлениях

- Сексуальная дисфункция.
- Исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз) была выше на фоне приема дозы 40 мг.

### **Передозировка**

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

*Симптомы:* характерных именно для розувастатина симптомов не наблюдают. Они представляют собой эффекты, усиленные и подобные тем, которые описаны в разделе «Нежелательные реакции».

*Лечение:* специфического лечения при передозировке розувастатином или специфического антидота не существует. Рекомендуется своевременное промывание желудка и симптоматическое лечение, необходим контроль функции печени и активности КФК, а также мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

##### *Ингибиторы транспортных белков*

Розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортёров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 4, разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

##### *Циклоспорин*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина были, в среднем, в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 4). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно принимающим

циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

#### *Ингибиторы протеазы*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 4). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) розувастатина, соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы «Особые указания», «Способ применения и дозы» и таблицу 4).

#### *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 специфических исследований по изучению взаимодействий, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах ( $\geq 1$  г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. Прием розувастатина в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

#### *Эзетимиб*

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 4). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

### *Антациды*

Одновременное применение розувастатина и антацида в форме суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект был выражен слабее, если антацид применялся через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

### *Эритромицин*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и  $C_{\max}$  розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом 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 было отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

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

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина составляет 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного приема лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

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

| <b>Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза</b>                                                         |                                   |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином</b>                                        | <b>Режим приема розувастатина</b> | <b>Изменение AUC розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сут., 15 дней | 10 мг однократно                  | Увеличение в 7,4 раза                          |
| Циклоспорин 75 – 200 мг 2 раза в сут., 6 мес.                                                                | 10 мг 1 раз в сут., 10 дней       | Увеличение в 7,1 раза                          |
| Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней                                                                     | 5 мг однократно                   | Увеличение в 5,2 раза                          |
| Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней                                                                     | 5 мг однократно                   | Увеличение в 3,8 раза                          |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней                                                      | 10 мг однократно                  | Увеличение в 3,1 раза                          |
| Велпатасвир 100 мг 1 раз сут.                                                                                | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,7 раза                          |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сут.                         | 5 мг однократно                   | Увеличение в 2,6 раза                          |
| Терифлуномид                                                                                                 | Нет данных                        | Увеличение в 2,5 раза                          |
| Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней                                                      | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,3 раза                          |
| Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней                                                  | 5 мг однократно                   | Увеличение в 2,2 раза                          |
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней                                                     | 20 мг 1 раз в сут., 7 дней        | Увеличение в 2,1 раза                          |
| Капматиниб 400 мг 2 раза в сут.                                                                              | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,1 раза                          |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч                                                | 20 мг однократно                  | Увеличение в 2 раза                            |
| Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.                                                                            | 20 мг однократно                  | Увеличение в 2 раза                            |
| Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.                                                                              | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,9 раза                          |

|                                                                               |                                       |                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Гемфиброзил 600 мг<br>2 раза в сут., 7 дней                                   | 80 мг однократно                      | Увеличение в 1,9 раза                              |
| <b>Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза</b>                        |                                       |                                                    |
| <b>Режим терапии препаратами,<br/>взаимодействующими с<br/>розувастатином</b> | <b>Режим приема<br/>розувастатина</b> | <b>Изменение AUC<br/>розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Элтромбопаг 75 мг<br>1 раз в сут., 5 дней                                     | 10 мг однократно                      | Увеличение в 1,6 раза                              |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг<br>2 раза в сут., 7 дней                    | 10 мг 1 раз в сут.,<br>7 дней         | Увеличение в 1,5 раза                              |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг<br>2 раза в сут., 11 дней                  | 10 мг однократно                      | Увеличение в 1,4 раза                              |
| Дронедарон 400 мг<br>2 раза в сут.                                            | Нет данных                            | Увеличение в 1,4 раза                              |
| Итраконазол 200 мг<br>1 раз в сут., 5 дней                                    | 10 мг однократно                      | Увеличение в 1,4 раза <sup>2</sup>                 |
| Эзетимиб 10 мг<br>1 раз в сут., 14 дней                                       | 10 мг 1 раз в сут.,<br>14 дней        | Увеличение в 1,2 раза <sup>2</sup>                 |
| <b>Снижение AUC розувастатина</b>                                             |                                       |                                                    |
| <b>Режим терапии препаратами,<br/>взаимодействующими с<br/>розувастатином</b> | <b>Режим приема<br/>розувастатина</b> | <b>Изменение AUC<br/>розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Эритромицин 500 мг<br>4 раза в сут., 7 дней                                   | 80 мг однократно                      | Снижение на 20 %                                   |
| Байкалин 50 мг<br>3 раза в сут., 14 дней                                      | 20 мг однократно                      | Снижение на 47 %                                   |

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

<sup>2</sup> Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, а в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их совместном применении:

алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней; фосампреневир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней.

#### Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

##### *Антагонисты витамина К*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозы розувастатина у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

##### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивало 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.

#### Прочие лекарственные препараты

##### *Дигоксин*

На основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

##### *Фузидовая кислота*

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем, и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе, с летальным исходом) у пациентов, применявших данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом

Кардиолип следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

## Особые указания

### *Почечные эффекты*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

### *Со стороны опорно-двигательного аппарата*

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

### *Определение активности креатинфосфокиназы*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5 – 7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

### *До начала терапии*

При назначении розувастатина, также, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»). Необходимо оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и в случае необходимости терапии проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения.

### *Во время терапии*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт



(даже, если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи 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 терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах ( $\geq 1$  г/сут.), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

#### *Печень*

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Кардиолип следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического



синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения розувастатином.

#### *Особые популяции. Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований среди пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европеоидов (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

#### *Ингибиторы протеазы ВИЧ*

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

#### *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 розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

#### *Зрение*

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Нежелательные реакции»). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Кардиолип следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, препарат Кардиолип не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

### **Форма выпуска**

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес места производства:

Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

### **Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «АЛСИ Фарма»

Россия, 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Тел.: +7 (495) 787-70-55