

МЕРТЕНИЛ® (MERTENIL®)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "С33" на одной стороне.

1 таб.

розувастатин кальция..... 5.2 мг,
что соответствует содержанию розувастатина 5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 21.55 мг, лактозы моногидрат – 43.5 мг, магния гидроксид – 3.75 мг, кросповидон (тип А) – 0.25 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 3 мг (талък – 0.444 мг, макрогол 3350 – 0.606 мг, титана диоксид (E171) – 0.75 мг, поливиниловый спирт – 1.2 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "С34" на одной стороне.

1 таб.

розувастатин кальция..... 10.4 мг,
что соответствует содержанию розувастатина 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 43.1 мг, лактозы моногидрат – 87 мг, магния гидроксид – 7.5 мг, кросповидон (тип А) – 0.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 5 мг (талък – 0.74 мг, макрогол 3350 – 1.01 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг, поливиниловый спирт – 2 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "С35" на одной стороне.

1 таб.

розувастатин кальция..... 20.8 мг,
что соответствует содержанию розувастатина 20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 86.2 мг, лактозы моногидрат – 174 мг, магния гидроксид – 15 мг, кросповидон (тип А) – 1 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 10 мг (талък – 1.48 мг, макрогол 3350 – 2.02 мг, титана диоксид (E171) – 2.5 мг, поливиниловый спирт – 4 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "С36" на одной стороне.

1 таб.

розувастатин кальция..... 41.6 мг,
что соответствует содержанию розувастатина 40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 172.4 мг, лактозы моногидрат – 348 мг, магния гидроксид – 30 мг, кросповидон (тип А) – 2 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 20 мг (талък – 2.96 мг, макрогол 3350 – 4.04 мг, титана диоксид (E171) – 5 мг, поливиниловый спирт – 8 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: ЛСР-000278/10 от 25.01.10

Код АТХ: С10АА07

Клинико-фармакологическая группа:

Гиполипидемический препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат. Розувастатин представляет собой селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (Хс) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышая захват и катаболизм ЛПНП.

Он также тормозит синтез Хс-ЛПОНП в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенное содержание Хс-ЛПНП, общего Хс и триглицеридов (ТГ), повышает содержание Хс-ЛПВП, а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП (содержание общего холестерина за вычетом содержания холестерина ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП) и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/ Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект может быть достигнут в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90% от максимально возможного эффекта. Обычно максимально возможный терапевтический эффект достигается через 4 недели и поддерживается при дальнейшем приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении особой категории пациентов, больных сахарным диабетом или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии. Розувастатин эффективен для лечения пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb по Фредриксону (средний исходный уровень Хс-ЛПНП около 4.8 ммоль/л). У 80% пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 мг, были достигнуты целевые значения уровня Хс-ЛПНП, установленные Европейским обществом по исследованию атеросклероза (менее 3 ммоль/л).

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме форсированного титрования доз, все принимаемые дозы оказали существенное влияние на изменение параметров, характеризующих содержание липидов, и на достижение цели терапии. В результате титрования доз до 40 мг/сут (12 недель терапии) содержание Хс-ЛПНП снизилось на 53%. У 33% пациентов были достигнуты значения Хс-ЛПНП (менее 3 ммоль/л), соответствующие целевым нормам руководства Европейского общества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение содержания Хс-ЛПНП составило 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 1 раз/сут в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г/сут) в отношении содержания Хс-ЛПВП.

Исследования по влиянию розувастатина на снижение количества осложнений, вызываемых липидными нарушениями, такими как ишемическая болезнь, пока не завершены.

У пациентов с низким уровнем риска заболевания ИБС (определенным, как риск по Фрамингему менее 10% за период более 10 лет), со средним значением содержания Хс-ЛПНП 4 ммоль/л (154.5 мг/дл) розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял увеличение максимальной величины, характеризующей утолщение стенки сонной артерии в 12 сегментах, по сравнению с плацебо со скоростью -0.0145 мм/год (95% доверительный интервал (CI): от -0.0196 до -0.0093 , при $p < 0.0001$). Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{\max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь соответствующей дозы. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Распределение

V_d розувастатина составляет примерно 134 л. 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин метаболизируется преимущественно в печени, которая является основным местом синтеза Хс и клиренса метаболизма Хс-ЛПНП. Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основной метаболит – N-десметил, который 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

Примерно 90% принимаемой дозы розувастатина выводится в неизменном виде из организма через кишечник (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин), а оставшаяся часть выводится в неизменном виде почками. $T_{1/2}$ составляет 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина через мембраны – транспортный протеин С органических анионов. Данный переносчик играет большую роль в выведении розувастатина печенью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст и пол не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина. Сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения АUC и T_{max} у пациентов азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индийцев было отмечено превышение примерно в 1.3 раза среднего значения АUC и C_{max} . При этом анализ показателей фармакокинетики для всей исследуемой популяции не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике препарата среди представителей европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцев.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени плазменная концентрация розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил метаболита в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2 пациентов (8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) было отмечено удлинение $T_{1/2}$ примерно в 2 раза превышающее аналогичный показатель для пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. Мертенил®, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1.6 и 2.4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC4.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперхолестеринемия и комбинированные (смешанные) дислипидемические состояния для снижения повышенной концентрации общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ в сыворотке крови в качестве дополнения к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидоснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая 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 (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и 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 (≥ 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).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием Хс, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.

Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетки не следует разжевывать и измельчать, их необходимо проглатывать целиком, запивая водой.

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз/сут как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Выбирая начальную дозу препарата, следует учитывать уровень Хс у каждого конкретного пациента, а также возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный риск возникновения побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели можно провести коррекцию дозы.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не был достигнут целевой уровень холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

Рекомендуемая начальная доза для **пациентов пожилого возраста (старше 70 лет)** составляет 5 мг.

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг для **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин)**. Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Назначение препарата Мертенил® в любых дозах противопоказано **пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени**.

У **пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью** не выявлено повышения системной концентрации розувастатина. Однако у **пациентов с печеночной недостаточностью 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** было отмечено повышение системной концентрации препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Данные о применении розувастатина у **пациентов с печеночной недостаточностью более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** отсутствуют. Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе Мертенил® противопоказан.

У пациентов монголоидной расы отмечено повышение системной концентрации розувастатина. При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов этой группы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Мертенил® составляет 20 мг 1 раз/сут.

При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Мертенил® 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). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Мертенил®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Мертенил® и рассмотреть возможность снижения его дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Мертенил®, обычно умеренно выраженные и краткосрочные. В ходе проведения контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение из-за развития побочных эффектов.

На основании данных клинических исследований и обширного опыта постмаркетингового применения в нижеприведенной таблице представлен профиль нежелательных лекарственных реакций на розувастатин, которые классифицированы по частоте их возникновения и по классам систем органов.

Частота нежелательных лекарственных реакций представлена следующим образом: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Со стороны системы кроветворения</i>				
		тромбоцитопения		
<i>Со стороны иммунной системы</i>				
		реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек		
<i>Со стороны эндокринной системы</i>				
сахарный диабет 2 типа ¹				
<i>Нарушения психики</i>				

				депрессия
<i>Со стороны нервной системы</i>				
головокружение, головная боль			полиневропатия, потеря памяти	нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)
<i>Со стороны дыхательной системы</i>				
				кашель, одышка
<i>Со стороны ЖКТ</i>				
запор, боли в животе, тошнота		панкреатит		диарея
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
		повышение активности печеночных трансаминаз	желтуха, гепатит	
<i>Со стороны кожных покровов</i>				
	кожный зуд, сыпь, крапивница			синдром Стивенса-Джонсона
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>				
миалгия		миопатия (включая миозит), рабдомиолиз	артралгия	иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>				
			гематурия	
<i>Со стороны половых органов и молочной железы</i>				
			гинекомастия	
<i>Прочие</i>				
астенический синдром				периферические отеки
¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак ≥ 5.6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м ² , повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).				

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

Частота возникновения рабдомиолиза, выраженных побочных эффектов со стороны почек и печени увеличивается у пациентов при приеме розувастатина в дозе 40 мг.

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) были обнаружены менее чем у 1% пациентов, принимавших розувастатин в дозах 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг.

Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. У ряда пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев очень низкая.

Со стороны костно-мышечной системы: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу более 20 мг. Повышение содержания КФК в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. Если содержание КФК в 5 раз превышает ВГН, то лечение следует прекратить.

Со стороны печени: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности печеночных трансаминаз в зависимости от принимаемой дозы было выявлено у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это повышение было умеренно выраженным, бессимптомным и преходящим.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ, нарушения показателей функции щитовидной железы.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных лекарственных реакциях: сексуальная дисфункция; в исключительно редких случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительном применении препаратов; заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность;
- период лактации;
- у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

Для таблеток 40 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- миопатия;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- одновременный прием фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- пациенты монголоидной расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

С осторожностью

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

- 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 или фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;
- неконтролируемая эпилепсия;
- расовая принадлежность (монголоидная раса);
- одновременный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК >60 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;

- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;
- неконтролируемая эпилепсия.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

В настоящее время Мертенил® не рекомендуется применять у **детей и подростков в возрасте до 18 лет**.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Мертенил® противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку Хс и продукты биосинтеза Хс имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от его использования при беременности.

В случае возникновения беременности прием препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении препарата с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме препарата Мертенил® в высоких дозах, особенно в дозе 40 мг, но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме розувастатина в дозе 40 мг. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время терапии препаратом Мертенил®.

Опорно-двигательный аппарат

При применении препарата Мертенил® во всех дозах, особенно при приеме препарата в дозе более 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил® и эзетимиб следует применять с осторожностью.

Частота случаев рабдомиолиза при приеме розувастатина в дозе 40 мг увеличивается.

Определение КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок, вызывающих увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении показателя КФК до начала терапии более чем в 5 раз выше ВГН через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН) терапию препаратом Мертенил® начинать не следует.

До начала терапии

Препарат Мертенил®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз (для дозы 40 мг);
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг);
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг);
- возраст старше 65 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (для дозы 40 мг);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии.

Во время терапии

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если уровень КФК более чем в 5 раз превысил ВГН или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК в 5 раз меньше ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Мертенил® или назначении альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном

наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза 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 т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендован. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов.

Препарат Мертенил® не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, электролитные нарушения).

Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, препарат Мертенил® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и через 3 месяца после начала лечения. Если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием препарата или уменьшить принимаемую дозу. Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности печеночных трансаминаз), повышается при приеме 40 мг препарата.

Вторичная гиперхолестеринемия

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза, нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения препаратом Мертенил®.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с данными, полученными среди пациентов – представителей европеоидной расы.

Ингибиторы протеаз

Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован.

Лактоза

Препарат не следует применять 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 типа

Имеются доказательства того, что статины, как класс, вызывают повышение концентрации глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем могут спровоцировать такой уровень гипергликемии, при котором показано стандартное лечение сахарного диабета. Однако этот риск перевешивается снижением риска развития сосудистых осложнений, поэтому нет причин прекращать лечение статинами. У пациентов, находящихся в группе риска гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5.6 до 6.9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия), следует проводить мониторинг клинических и биохимических показателей, в соответствии с национальными рекомендациями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Мертенил® на способность к управлению транспортным средством и использованию технических средств не проводились. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфическое лечение при передозировке не существует.

В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Следует контролировать функцию печени и степень активности КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Розувастатин связывается с некоторыми *транспортными белками*, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 2). При одновременном приеме розувастатина и *циклоспорина* AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. При одновременном приеме препаратов изменения концентрации циклоспорина в плазме крови не выявлено.

Одновременный прием розувастатина и *гемфиброзила* или других средств, снижающих уровень липидов, приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина.

На основании данных исследования специфического взаимодействия не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при приеме в монотерапии. Одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказан. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами начальная доза препарата Мертенил® не должна превышать 5 мг.

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и *ezetимиба* в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 2). Нельзя исключить увеличение риска развития побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с *ингибиторами протеаз* может привести к удлинению $T_{1/2}$ розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме розувастатина в дозе 20 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами выявлено повышение в 2 раза AUC₍₀₋₂₄₎ и в 5 раз C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременно назначать розувастатин и ингибиторы протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Одновременный прием розувастатина и *антацидов в суспензии, содержащих алюминия или магния гидроксид*, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

Одновременный прием розувастатина и *эритромицина* может привести к уменьшению AUC_(0-t) розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина – на 30%. Эта взаимосвязь может быть вызвана усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Результаты проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* показывали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих ферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и *флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) либо кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4)*. Совместное применение *итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4)* и розувастатина увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически не значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом при участии изоферментов цитохрома P450, не ожидается.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Дозу препарата Мертенил® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Мертенил® должна составлять 5 мг 1 раз/сут. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Мертенил® так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Мертенил® 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 2. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза/сут, 6 мес.	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	Увеличение в 7.1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3.1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 дней	20 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 2.1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1.9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.6 раза

Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 1.5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Дронедазон 400 мг 2 раза/сут	Нет данных	Увеличение в 1.4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут, 14 дней	Увеличение в 1.2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0.3 мг 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза/сут, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз/сут, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сут, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно *антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты)* может привести к увеличению МНО. Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Одновременный прием розувастатина и *пероральных контрацептивов* может привести к увеличению АUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменных концентраций следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и препаратов гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичное действие при использовании данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов достаточно широко использовалась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме розувастатина и *дигоксина*.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8

Тел.: (495) 363-39-50

Факс: (495) 363-39-49