



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МЕРТЕНИЛ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

МЕРТЕНИЛ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

МЕРТЕНИЛ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

МЕРТЕНИЛ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

Торговое название: Мертенил® (Mertenil®)

Международное непатентованное название: розувастатин (rosuvastatin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: розувастатина кальция 5,2 мг (эквивалентно розувастатину 5 мг),

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: розувастатина кальция 10,4 мг (эквивалентно розувастатину 10 мг),

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: розувастатина кальция 20,8 мг (эквивалентно розувастатину 20 мг),

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: розувастатина кальция 41,6 мг (эквивалентно розувастатину 40 мг).

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 12, магния гидроксид, кросповидон тип А, магния стеарат;

Состав пленочной оболочки:

Опладрай II Белый (поливиниловый спирт, титана диоксид E171, макрогол 3350, тальк).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметр: ~ 5,5 мм.

Выгравировано на одной стороне "С33"; другая сторона без гравировки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметр: ~ 7 мм.

Выгравировано на одной стороне "С34"; другая сторона без гравировки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметр: ~ 9 мм.

Выгравировано на одной стороне "С35"; другая сторона без гравировки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг:

Белые или почти белые, продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, более короткий диаметр: ~ 8 мм, более длинный диаметр: ~ 15,5 мм.

Выгравировано на одной стороне "С36"; другая сторона без гравировки.

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

Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП.

Он также тормозит синтез холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина - ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нЛПВП (содержание общего холестерина на 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-нЛПВП/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

Почечная недостаточность: у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (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.

Печеночная недостаточность: у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2-х пациентов с баллами 8 и 9 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 баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Показания к применению

— Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) как дополнение к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

— Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.

Противопоказания

Для таблеток 5, 10 и 20 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- 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 верхней границей нормы;
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность и период лактации;
- у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;
- возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены];
- пациентам с печеночной недостаточностью с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Для таблеток 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- 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 верхней границей нормы;
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 60 мл/мин.);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность и период лактации;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- пациентам азиатской расы;
- одновременный прием фибратов;
- возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены];
- пациентам с печеночной недостаточностью с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная

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 Фредериксону (средний исходный уровень ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л). У 80% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, 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 в сутки (12 недель терапии) содержание ХС-ЛПНП снизилось на 53%. У 33% пациентов были достигнуты значения ХС-ЛПНП (ниже 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%.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г в сутки) в отношении содержания ХС-ЛПНП.

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 ишемической болезнью сердца (определенным, как риск по Фрамингему менее 10% за период более 10 лет), со средним значением содержания ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) розувастатин в дозе 40 мг/сутки значительно замедлял увеличение максимальной величины, характеризующей утолщение стенки сонной артерии в 12-ти 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

Абсорбция: максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь соответствующей дозы. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение: розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм: 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. Основным метаболитом - 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% от 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. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 белок S органических анионов. Данный переносчик играет большую роль в выведении розувастатина печенью.

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

Возраст и пол: пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Этнические группы: сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{C_{max}}$ (время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови) 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 AUC 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.

мальабсорбция.

С осторожностью

Для таблеток 5, 10 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 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (азиатская раса); однократный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, неконтролируемая эпилепсия.

Применение при беременности и в период лактации

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

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина 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 розувастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, 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.

Внутри, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывая и не измельчая, проглатывая целиком, запивая водой. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки 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 холестерина 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 корректировку дозы.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел «Побочное действие»), 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 в 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!

Пожилые пациенты

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг. Корректировки дозы в связи с возрастом не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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.). Назначение Мертенила® в любых дозах противопоказано пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Повышения системной концентрации розувастатина у пациентов с баллом по шкале Чайлда-Пью, равным 7 и ниже, не выявлено. Однако повышение системной концентрации препарата наблюдалось у пациентов с баллами по шкале Чайлда-Пью 8 и 9. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Данные о приеме препарата пациентами с баллом по шкале Чайлда-Пью выше 9 отсутствуют. Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе Мертенил® противопоказан.

Этнические группы

У пациентов азиатской расы возможно повышение системной концентрации

розувастатина. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг.

Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

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.

О побочных эффектах в клинических исследованиях и/или опыте применения препарата после его коммерческой реализации сообщалось со следующей частотой:

Органы и системы	Часто (≥1/100, <1/10)	Иногда (≥1/1000, <1/100)	Редко (≥1/10000, <1/1000)	Очень редко, включая отдельные сообщения (<1/10000)
Аллергические реакции		кожный зуд, сыпь, крапивница	ангионевротический отёк	синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны нервной системы	головкружение, головная боль, астенический синдром	бессонница, изменение настроения		полинейропатия, потеря памяти
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор, боли в животе, тошнота		панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				желтуха, гепатит
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	миалгия		миопатия (включая миозит), рабдомиолиз	боль в суставах (артралгия)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				гематурия
Нарушения со стороны эндокринной системы	сахарный диабет ¹			
Лабораторные показатели			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	

¹ Наблюдалось в исследовании «ЮПИТЕР» (общая зарегистрированная частота 2,8% для розувастатина и 2,3% для плацебо) главным образом у пациентов, уровень глюкозы у которых составлял 5,6 – 6,9 ммоль/л натощак.

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 почек и мочевыводящих путей: 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 у менее чем 1% пациентов, принимавших 10 и 20 мг розувастатина, 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 низка.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит)

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC 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.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме розувастатина и дигоксина.

Изоферменты цитохрома P450: 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 цитохромом P450, не ожидается.

Особые указания

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

При применении Мертенила® во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возник 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

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 верхней границы нормы через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы) терапию Мертенилом® начинать не следует.

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 см. раздел «Противопоказания»);
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- возраст старше 70 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса 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 верхнюю границу нормы или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК в 5 раз меньше верхней границы нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении Мертенила® 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. Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибровой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном 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

и в редких случаях - рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалась у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу выше 20 мг. Повышение содержания креатинфосфокиназы (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 верхнюю границу нормы, то лечение следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Циклоспорин: при одновременном приеме розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»). 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.

Антагонисты витамина К: 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 международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Эзетимиб: при одновременном приеме розувастатина и эзетимиба не наблюдаются изменения AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие розувастатина и эзетимиба, способного вызвать нежелательные явления.

Гемфиброзил и другие средства, снижающие уровень липидов: одновременный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»).

На основании данных исследования специфических взаимодействий 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 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. разделы «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами начальная доза Мертенила® не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеаз: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз может привести к удлинению периода полувыведения розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина 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.

Антациды: 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.

Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению AUC₍₀₋₂₄₎ розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина - на 30%. Эта взаимосвязь может быть вызвана усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

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 (см. раздел «С осторожностью»)).

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, 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 верхнюю границу нормы, следует прекратить прием Мертенила® или уменьшить принимаемую дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»). Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз), повышается при приеме 40 мг препарата.

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

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с данными, полученными среди пациентов - представителей европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов, уровень глюкозы у которых составлял 5,6 - 6,9 ммоль/л натощак, прием розувастатина был связан с повышением риска сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работат с техникой

Исследования по изучению влияния Мертенила® на способность к управлению транспортным средством и использованию технических средств не проводились. Однако на основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что Мертенил® не должен оказывать такого воздействия. Вместе с тем при управлении транспортным средством или другими механизмами необходимо учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

Форма выпуска

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистере из ПА/Ал/ПВХ-плёнки и фольги алюминиевой.

3 блистера в картонной коробке с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от + 15 °С до + 30 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru