

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « ____ » _____ 20__ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Мертенил®

Международное непатентованное название

Розувастатин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA - редуктазы ингибиторы. Розувастатин.

Код АТХ C10AA07

Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

- Взрослые пациенты, подростки и дети в возрасте 6 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или смешанной дислипидемией (IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными
- Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.

Профилактика тяжелых сердечно-сосудистых осложнений

- профилактика тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском первичного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, в качестве дополнительной коррекции других факторов риска.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое необъяснимое 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 (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность и период грудного вскармливания;
- женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
- непереносимость лактозы/галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 6 лет.

Применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии/рабдомиолиза, такими как:

- умеренно выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расе;
- одновременный прием фибратов.

Необходимые меры предосторожности при применении

Следует проинформировать врача перед назначением препарата и в период терапии препаратом в следующих случаях:

- нарушение функции почек;
- нарушение функции печени;
- повторяющиеся или необъяснимые мышечные боли при приеме других лекарственных препаратов для снижения уровня холестерина в анамнезе;
- постоянная мышечная слабость;
- миастения или случаи миастении в анамнезе (заболевания с общей

мышечной слабостью, включая, в некоторых случаях, дыхательные мышцы) или глазная миастения (слабость глазных мышц), прием статинов иногда может ухудшить состояние или привести к возникновению миастении;

- при возникновении когда-либо сильной кожной сыпи или шелушения кожи, образовании волдырей и/или язв во рту после приема препарата Мертенил или других родственных лекарств;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- нарушение функции щитовидной железы;
- одновременный прием фибратов или любого другого лекарственного средства, используемого для снижения уровня холестерина в крови;
- прием лекарственных препаратов для лечения ВИЧ инфекции или гепатита С, отдельно или в комбинации;
- прием препаратов фузидовой кислоты в течение последних 7 дней;
- возраст более 70 лет;
- нарушение дыхания (декомпенсированная дыхательная недостаточность);
- пациент монголоидной расы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение розувастатина и препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии.

Циклоспорин: Розувастатин противопоказан пациентам, получающим циклоспорин, из-за повышения концентрации розувастатина в плазме крови. Одновременный прием препаратов не влияет на концентрации циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеаз: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз может привести к значительному повышению экспозиции розувастатина. Сопутствующее применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно после тщательного подбора дозы розувастатина, основанного на ожидаемом увеличении экспозиции розувастатина.

Гемфиброзил и другие средства, снижающие уровень липидов:

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты, а также ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) повышают риск

развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что данные препараты могут вызывать миопатию при применении в монотерапии.

Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан. Начальная доза препарата Мертенил у данных пациентов не должна превышать 5 мг.

Эзетимиб: нельзя исключить увеличение риска развития нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

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

Изоферменты цитохрома P450: Какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4), либо кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор: тикагрелор может влиять на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск кумуляции розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня креатинкиназы и рабдомиолизу.

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. Рекомендуется изучить информацию о соответствующих лекарственных препаратах при рассмотрении возможности их совместного применения с препаратом Мертенил. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза и более, начальная доза препарата Мертенил должна составлять 5 мг один раз в сутки. 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 атазанавиром/ритонавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Если наблюдается увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза, нет необходимости уменьшать начальную дозу препарата, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата Мертенил выше 20 мг.

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Двукратное увеличение AUC розувастатина или более		
<i>Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сут. в течение 15 дней</i>	<i>10 мг, однократно</i>	<i>Увеличение в 7,4 раза</i>
<i>Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сут., 6 мес.</i>	<i>10 мг 1 раз в сут., 10 дней</i>	<i>Увеличение в 7,1 раза</i>
<i>Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней</i>	<i>5 мг, однократно</i>	<i>Увеличение в 5,2 раза</i>
<i>Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней</i>	<i>5 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 3,8 раза</i>
<i>Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 3,1 раза</i>
<i>Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2,7 раза</i>
<i>Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут. / дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней</i>	<i>5 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2,6 раза</i>

<i>Терифлуномид</i>	<i>неизвестно</i>	<i>Увеличение в 2,5 раза</i>
<i>Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2,3 раза</i>
<i>Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз сут., 7 дней</i>	<i>5 мг 1 раз в сут., 7 дней</i>	<i>Увеличение в 2,2 раза</i>
<i>Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней</i>	<i>20 мг 1 раз в сут., 7 дней</i>	<i>Увеличение в 2,1 раза</i>
<i>Капматиниб 400 мг 2 раза в сут.</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2,1 раза</i>
<i>Клопидогрел, нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг через 24 часа</i>	<i>20 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2 раза</i>
<i>Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.</i>	<i>20 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 2 раза</i>
<i>Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 1,9 раза</i>
<i>Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней</i>	<i>80 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 1,9 раза</i>
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
<i>Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 1,6 раза</i>
<i>Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней</i>	<i>10 мг 1 раз в сут., 7 дней</i>	<i>Увеличение в 1,5 раза</i>
<i>Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 1,4 раза</i>
<i>Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.</i>	<i>Нет данных</i>	<i>Увеличение в 1,4 раза</i>
<i>Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Увеличение в 1,4 раза</i>
<i>Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней</i>	<i>10 мг 1 раз в сут., 14 дней</i>	<i>Увеличение в 1,2 раза</i>
Снижение AUC розувастатина		

<i>Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней</i>	<i>80 мг однократно</i>	<i>Снижение на 20%</i>
<i>Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней</i>	<i>20 мг однократно</i>	<i>Снижение на 47%</i>
Отсутствие клинически значимого влияния на соотношение AUC розувастатина.		
<i>Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней</i>	<i>40 мг, 7 дней</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней</i>	<i>10 мг однократно</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней</i>	<i>10 мг, 7 дней</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней</i>	<i>20 мг однократно</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней</i>	<i>80 мг однократно</i>	<i>Без изменений</i>
<i>Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней</i>	<i>80 мг однократно</i>	<i>Без изменений</i>

Влияние применения розувастатина на другие препараты

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.

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.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

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

Фузидиевая кислота

При необходимости системной терапии фузидиевой кислотой терапию розувастатином следует прекратить.

Дети

Интенсивность взаимодействий у детей неизвестна.

Специальные предупреждения

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

При применении розувастатина были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или иметь летальный исход. При назначении препарата Мертенил пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций с последующим тщательным наблюдением за этими пациентами.

При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно прекратить прием препарата Мертенил и рассмотреть назначение альтернативного лечения.

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами при применении препарата Мертенил, у этого пациента терапию препаратом Мертенил ни в коем случае нельзя возобновлять.

Влияние на функции почек

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз препарата Мертенил, в особенности 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 40 мг розувастатина. Рекомендуются контролировать показатели функции почек во время стандартного обследования пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг.

Влияние на скелетную мускулатуру

При применении препарата Мертенил во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 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 фармакодинамическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил и эзетимиб следует применять с осторожностью. Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

Нервно-мышечные эффекты

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении. В случае ухудшения симптомов применение препарата Мертенил следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или в случае другой альтернативной причины, вызывающей увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении активности 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 препаратом Мертенил начинать не следует.

До начала терапии

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;
- индивидуальный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст старше 70 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременный прием фибратов.

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии. Не следует начинать лечение в случае значительного повышения исходного показателя КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

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 активность КФК более чем в 5 раз превысила 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 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, клинически проявляющейся стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением активности креатинкиназы в сыворотке крови, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин, несмотря на отмену терапии статинами.

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, противогрибковые препараты группы азолов, 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 дальнейшего изменения концентрации липидов при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой. Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов.

Препарат Мертенил нельзя применять совместно с препаратами фузидиевой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения применения фузидиевой кислоты. У пациентов, у которых системная терапия фузидиевой кислотой считается незаменимой, терапию статинами следует прекратить на весь срок применения фузидиевой кислоты. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненную чувствительность.

Терапию статинами можно возобновить через семь дней после приема последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, когда требуется длительный системный прием фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций,

необходимость одновременного введения препарата Мертенил и фузидиевой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под строгим медицинским наблюдением.

Мертенил не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, артериальная гипотензия, хирургическое вмешательство, травма, тяжелый метаболический синдром, неконтролируемые судороги, эндокринные нарушения, электролитные нарушения).

Влияние на функцию печени

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 препарата Мертенил или уменьшить принимаемую дозу. 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 или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения препаратом Мертенил.

Особые популяции. Этнические группы

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов азиатского происхождения. У пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении розувастатина данным группам пациентов. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана этой группе пациентов.

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

В ходе совместного приема розувастатина и комбинации различных ингибиторов ВИЧ-протеаз с ритонавиром наблюдается увеличение системной экспозиции розувастатина. Следует тщательно оценивать, как пользу от снижения концентрации липидов в крови на фоне приема розувастатина, так и учитывать возможное повышение концентраций розувастатина в плазме крови в начале лечения и в период повышения дозы препарата у пациентов с ВИЧ, принимающих ингибиторы ВИЧ-протеаз. Одновременный прием с ингибиторами ВИЧ-протеаз не рекомендуется без коррекции дозы розувастатина.

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

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, обеспечиваемым статинами, поэтому причин прекращать лечение статинами нет. Следует осуществлять мониторинг клинических и биохимических показателей у пациентов, находящихся в группе риска (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия), в соответствии с национальными рекомендациями.

Вспомогательное вещество

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение в педиатрии

Назначение розувастатина детям должен проводить только специалист.

Во время беременности или лактации

Мертенил противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина необходимы 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. Во время грудного вскармливания применение препарата Мертенил противопоказано.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

При управлении транспортными средствами или другими механизмами необходимо учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с использованием 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.

Лечение гиперхолестеринемии

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 нежелательных реакций. При необходимости через 4 недели дозу можно увеличить.

Поскольку в случае применения дозы 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при применении меньших доз, титровать дозу до максимальной 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности, у лиц с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата при приеме дозы 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста. В начале применения дозы 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

Дети и подростки

Назначение розувастатина детям должен проводить только специалист.

Дети и подростки от 6 до 17 лет (стадия Таннера <II–V).

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

Обычно начальная доза для детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки.

- У детей от 6 до 9 лет с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией рекомендуемая доза составляет 5–10 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность применения доз выше 10 мг у данной группы пациентов не изучалась.
- У детей и подростков от 10 до 17 лет с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией рекомендуемая доза составляет 5–20 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность применения доз выше 20 мг у данной группы пациентов не изучалась.

Титрация дозы должна проводиться индивидуально в соответствии с терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию и учетом переносимости, согласно рекомендациям лечения, для детей и подростков. Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия

У детей и подростков от 6 до 17 лет с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в сутки.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5–10 мг внутрь один раз в сутки, в зависимости от возраста, веса и предшествующего применения статинов. Титрование до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки должно проводиться в соответствии с индивидуальным ответом пациента на лечение и переносимостью согласно рекомендациям по применению у детей. Перед началом лечения розувастатином детям и подросткам следует соблюдать стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

В этой группе пациентов опыт применения доз, отличных от 20 мг, ограничен.

Дозы 40 мг розувастатина, не предназначены для применения у детей. Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, не может быть разделена на равные дозы.

Дети до 6 лет

Препарат Мертенил не рекомендуется применять у детей до 6 лет.

Пожилые пациенты

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг.

Другой коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести применение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Назначение препарата Мертенил в любых дозах противопоказано пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести.

Пациенты с нарушением функции печени

Повышение системной экспозиции розувастатина наблюдалось у пациентов с нарушением функции печени (8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью). У данной категории пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Клинический опыт применения розувастатина у пациентов с нарушением функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе Мертенил противопоказан.

Пациенты азиатского происхождения

У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной экспозиции розувастатина. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Генетический полиморфизм

Известно, что определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к увеличению экспозиции розувастатина. Для пациентов, у которых, как известно, имеются подобные типы полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Дозы при наличии факторов, предрасполагающих к миопатии

Для пациентов, предрасположенных к миопатии, начальная доза препарата составляет 5 мг.

У некоторых пациентов из этой группы применение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз). Рекомендуется изучить информацию о соответствующих лекарственных препаратах при рассмотрении возможности их совместного применения с препаратом Мертенил. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Мертенил. Если же применение указанных выше препаратов и розувастатина необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Мертенил.

Метод и путь введения

Внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Специфического лечения 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.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Если у вас есть дополнительные вопросы по применению данного препарата, пожалуйста, посоветуйтесь с лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- сахарный диабет (частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска, таких как концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе)
- головная боль, головокружение
- запор, тошнота, боли в животе
- миалгия
- астенический синдром

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- кожный зуд, сыпь, крапивница.

Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

- тромбоцитопения
- реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек
- панкреатит
- повышение активности «печеночных» трансаминаз
- миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, разрыв мышц, волчаночноподобный синдром

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

- полинейропатия, потеря памяти
- желтуха, гепатит
- артралгия
- гематурия
- гинекомастия

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

- депрессия
- периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные сновидения»)
- миастения гравис
- глазная форма миастении (заболевание, вызывающее слабость глазных мышц)- кашель, одышка
- диарея
- синдром Стивенса-Джонсона, лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами
- заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
- периферические отеки.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Влияние на функцию почек: 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. У ряда пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но частота возникновения таких случаев низкая.

Влияние на скелетную мускулатуру: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу выше 20 мг. Дозозависимое повышение активности КФК выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев повышение КФК было незначительным, бессимптомным и преходящим. Если содержание КФК в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, то лечение следует прекратить.

Необходимо обратиться к врачу, если вы испытываете слабость в руках или ногах, которая усиливается после периода активности, двоение в глазах или опущение век, затруднение при глотании или одышка.

Влияние на функцию печени: как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз было выявлено у незначительного числа

пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это повышение было незначительным, бессимптомным и преходящим.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- сексуальная дисфункция;
- в исключительно редких случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии.

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была выше при применении дозы 40 мг.

Дети и подростки

Повышение КФК в 10 раз относительно верхней границы нормы и мышечные симптомы после физических упражнений или значительных физических нагрузок наблюдались чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами. В остальном профиль безопасности розувастатина был аналогичным при лечении детей, подростков и взрослых пациентов.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<https://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество: розувастатина кальция 5,2 мг (эквивалентно 5,0 мг розувастатину), 10,4 мг (эквивалентно 10,0 мг розувастатину), 20,8 мг (эквивалентно 20,0 мг розувастатину), 41,6 мг (эквивалентно 40,0 мг розувастатину),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 12, магния гидроксид, кросповидон тип А, магния стеарат,

состав пленочной оболочки: опадрай II белый 85F18422: спирт поливиниловый, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «С33» на одной стороне, диаметром около 5.5 мм (для дозировки 5 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «С34» на одной стороне, диаметром около 7 мм (для дозировки 10 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «С35» на одной стороне, диаметром около 9 мм (для дозировки 20 мг).

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «С36» на одной стороне, шириной около 8 мм и длиной около 15.5 мм (для дозировки 40 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПА/Алюминий/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

Венгрия, Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

Е-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

Венгрия, Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: RA.CISRichter@richter.hu

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz (фармаконадзор)