

8666 - 2017

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от «28» 07 2022 г. № 469	
ЕЛС № 3	от «28» 04 2020 г.

Торговое название препарата:
МЕРТЕНИЛ® (MERTENIL®)

Международное непатентованное название (МНН): розувастатин (rosuvastatin)

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

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

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

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

Вспомогательные вещества:

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

Состав пленочной оболочки:

Опадрай II белый (поливиниловый спирт, титана диоксид Е171, макрогол 3350, тальк).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 5,5 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С33».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 7,0 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С34».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг:

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 9,0 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С35».

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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, 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.

Фармакодинамические эффекты

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-нелПВП (содержание общего холестерина за вычетом содержания холестерина ЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицу 1). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

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

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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 и безопасность

Розувастатин эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, сопровождающейся и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, независимо от расовой принадлежности, пола или возраста, а также особых популяций пациентов, например, страдающих диабетом или пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии.

При анализе сводных данных исследований III Фазы было показано, что розувастатин эффективен при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средние исходные показатели ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) с целью снижения показателей в соответствии с целевыми значениями Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS; 1998); примерно у 80% пациентов, получавших лечение розувастатином в дозе 10 мг, были достигнуты целевые показатели ХС-ЛПНП, рекомендованные EAS (<3 ммоль/л).

В крупном исследовании 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе от 20 до 80 мг в режиме форсированного титрования. Все дозы оказывали благоприятное воздействие на концентрации липидов и в отношении достижения терапевтических целей. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) концентрации ХС-ЛПНП были снижены на 53%. У 33% пациентов были достигнуты целевые показатели ХС-ЛПНП, рекомендованные EAS (<3 ммоль/л).

В открытом исследовании с применением форсированного титрования оценивался ответ

8666 - 2017



42 пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии на введение розувастатина в дозе 20—40 мг. В популяции в целом среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составило 22%.

В клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов было показано, что розувастатин обладает дополнительным действием, направленным на снижение концентрации триглицеридов, при его применении в комбинации с фенофибратом, и увеличивает концентрации ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниазином (см. раздел «Меры предосторожности»).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском ишемической болезни сердца (<10% по Фремингемской шкале риска (ФШР) в течение более 10 лет) и средним показателем ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с субклинической формой атеросклероза (определяется по толщине комплекса интима-медиа (КИМ)) были рандомизированы для получения розувастатина в дозе 40 мг в сутки или плацебо в течение 2 лет. Розувастатин значительно замедлял скорость утолщения КИМ на 12 участках сонной артерии, по сравнению с плацебо, на $-0,0145$ мм/год [95% доверительный интервал $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Изменение по сравнению с исходным показателем составило $-0,0014$ мм/год ($-0,12\%$ /год [недостаточно]) в группе розувастатина, по сравнению с прогрессированием $+0,0131$ мм/год ($1,12\%$ /год [$p < 0,0001$]) в группе плацебо. Прямая корреляция между уменьшением толщины КИМ и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений до сих пор не установлена. У популяции пациентов, изученной в исследовании METEOR, риск ишемической болезни сердца был низким, и эта популяция не соответствует целевой популяции для лечения розувастатином в дозе 40 мг. Более высокая доза (например, 30—40 мг) должна назначаться только пациентам с тяжелыми формами гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании Обоснования применения статинов в целях первичной профилактики: интервенционное исследование розувастатина (JUPITER): проводилась оценка влияния розувастатина на частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений с участием 17 802 мужчин (≥ 50 лет) и женщин (≥ 60 лет).

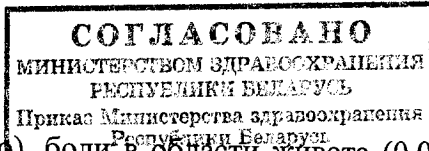
Участники были рандомизированы для получения плацебо ($n = 8901$) или розувастатина в дозе 20 мг один раз в сутки ($n = 8901$); наблюдение участников продолжалось в течение 2 лет.

Концентрации ХС-ЛПНП в группе розувастатина снизились на 45% ($p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо.

В ретроспективном анализе данных подгруппы пациентов с высоким риском и исходным баллом по ФШР $> 20\%$ (1558 пациентов) было показано значительное снижение комбинированной конечной точки смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инсульта и инфаркта миокарда ($p = 0,028$) в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска на основании частоты осложнений на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Общая смертность в этой группе высокого риска осталась неизменной ($p = 0,193$). В ретроспективном анализе данных подгруппы пациентов с высоким риском (всего 9302 пациента) и исходным баллом оценки риска $\geq 5\%$ (экстраполировано с целью включения пациентов старше 65 лет) было выявлено значительное снижение комбинированной конечной точки смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инсульта и инфаркта миокарда ($p = 0,0003$) в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска на основании частоты осложнений на 1000 пациенто-лет составило 5,1. Общая смертность в этой группе высокого риска осталась неизменной ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER 6,6% пациентов в группе розувастатина и 6,2% пациентов в группе плацебо прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений. Наиболее частые нежелательные явления, приводившие к отмене лечения, включали: миалгию

8666 - 2017



(0,3% в группе розувастатина, 0,2% в группе плацебо), боли в области живота (0,03% в группе розувастатина, 0,02% в группе плацебо) и сыпь (0,02% в группе розувастатина, 0,03% в группе плацебо). Наиболее частые нежелательные явления, наблюдавшиеся чаще или с той же частотой, что и в группе плацебо, включали инфекции мочевыводящих путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% в группе плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% в группе плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% в группе плацебо) и миалгию (7,6% в группе розувастатина, 6,6% в группе плацебо).

Применение у детей

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании ($n = 176$, 97 мальчиков и 79 девочек), за которым следовала 40-недельная открытая фаза титрования дозы розувастатина ($n = 173$, 96 мальчиков и 77 девочек), пациенты в возрасте 10–17 лет (стадии II–V по шкале Таннера, девочки минимум через 1 год после начала менструаций) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг или плацебо ежедневно в течение 12 недель, после чего все пациенты получали розувастатин ежедневно в течение 40 недель. При включении в исследование примерно 30% пациентов были в возрасте 10–13 лет и примерно 17, 18, 40 и 25% соответствовали стадиям II, III, IV и V по шкале Таннера соответственно.

Концентрации ХС-ЛПНП были снижены на 38,3, 44,6 и 50,0% при лечении розувастатином в дозе 5, 10 или 20 мг, соответственно, по сравнению с 0,7% в группе плацебо.

По окончании 40-недельного открытого периода титрования до целевой дозы, составлявшей максимум 20 мг 1 раз в сутки, 70 из 173 пациентов (40,5%) достигли целевого значения концентрации ХС-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

Через 52 недели исследуемого лечения влияния на рост, вес, индекс массы тела или половое созревание выявлено не было (см. раздел «Меры предосторожности»). Данное исследование ($n = 176$) не было предназначено для сравнения редких нежелательных явлений.

Розувастатин также изучали в двухлетнем исследовании открытого периода титрования до целевой дозы у 198 детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 мальчиков и 110 девочек, стадия Таннера <II–V). Начальная доза составляла 5 мг внутрь один раз в сутки для всех пациентов. Пациентам в возрасте от 6 до 9 лет ($n = 64$) доза могла быть повышена максимум до 10 мг один раз в сутки, а пациентам 10–17 лет ($n = 134$) – до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки.

После 24 месяцев лечения розувастатином среднее процентное снижение по сравнению с исходным значением ХС-ЛПНП составило –43% (исходное значение: 236 мг/дл, месяц 24: 133 мг/дл). Для каждой возрастной группы среднее процентное снижение от исходных значений ХС-ЛПНП составило –43% (исходное значение: 234 мг/дл, месяц 24: 124 мг/дл), –45% (исходный показатель: 234 мг/дл, 124 мг/дл) и –35% (исходный показатель: 241 мг/дл, месяц 24: 153 мг/дл) в возрастной группе от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18 лет соответственно.

Пациенты, принимавшие розувастатин в дозировке 5, 10 и 20 мг, также достигли статистически значимых средних изменений по сравнению с исходным уровнем в отношении следующих вторичных липидных и липопротеиновых переменных: ХС-ЛПВП, общий холестерин, ХС-нЛПВП, ХС-ЛПНП / ХС-ЛПВП, общий холестерин / ХС-

8666 - 2017

ЛПВП, общий холестерин / ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП / ХС-ЛПВП, АпоВ (АпоВ/АпоА-1). Эти изменения способствовали улучшению ответа на лечение со стороны липидов и сохранялись в течение 2 лет.

Через 24 месяца лечения никакого влияния на рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) или половое созревание обнаружено не было (см. раздел «Меры предосторожности»).

Розувастатин изучали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом перекрестном исследовании с дозой 20 мг, принимаемой один раз в сутки, в сравнении с плацебо у 14 детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Исследование включало активную 4-недельную вводную фазу диеты, во время которой пациенты получали 10 мг розувастатина, фазу перекрестного лечения, которая состояла из 6-недельного периода лечения розувастатином в дозировке 20 мг с предшествующим или последующим 6-недельным периодом лечения плацебо и 12-недельную поддерживающую фазу, во время которой все пациенты получали розувастатин по 20 мг. Включенные в исследование пациенты, которые получали эзетимиб или аферез, продолжали это лечение в течение всего исследования.

Статистически значимое ($p = 0,005$) снижение ХС-ЛПНП (22,3%, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л) наблюдалось после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг по сравнению с плацебо. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина (20,1%, $p = 0,003$), ХС-нелПВП (22,9%, $p = 0,003$) и АпоВ (17,1%, $p = 0,024$). Снижение также было отмечено в концентрациях общего холестерина, ХС-ЛПНП / ХС-ЛПВП, общего холестерина / ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП / ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-1 после 6 недель лечения розувастатином в дозировке 20 мг в сравнении с плацебо. Снижение уровня ХС-ЛПНП у детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией после 6 недель лечения розувастатином в дозировке 20 мг после 6 недель лечения плацебо сохранялось в течение 12 недель непрерывной терапии. У одного пациента наблюдалось дальнейшее снижение ХС-ЛПНП (8,0%), общего холестерина (6,7%) и ХС-нелПВП (7,4%) после 6 недель лечения с использованием 40 мг после повышения дозы. Во время расширенного открытого лечения у 9 из этих пациентов, принимавших 20 мг розувастатина в течение до 90 недель, снижение уровня ХС-ЛПНП поддерживалось в интервале от -12,1% до -21,3%.

У 7 поддающихся оценке детей и подростков (в возрасте от 8 до 17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией из открытого исследования с применением усиленной титрации (см. выше) процент снижения уровня ХС-ЛПНП (21,0%), общего холестерина (19,2%) и ХС-нелПВП (21,0%) от исходного уровня после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг соответствовал наблюдаемому в вышеупомянутом исследовании у детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Европейское агентство лекарственных средств дало освобождение от обязательства представлять результаты исследований с референтным лекарственным препаратом, содержащим розувастатин, во всех подгруппах детской популяции при лечении гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, первичной комбинированной (смешанной) дислипидемии и при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (информацию об использовании в педиатрии см. в разделе «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

8666 - 2017



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

Распределение: розувастатин захватывается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса 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. Основные метаболиты – N-десметил и лактоновые метаболиты. Метаболит N-десметил приблизительно 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 неабсорбированный розувастатин), а оставшаяся часть выводится почками. Около 5% выводится в неизменном виде почками. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 19 ч и 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 OATP-C. 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст и пол: У взрослых пациентов клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина выявлено не было. Экспозиция у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, по-видимому, аналогична таковой или ниже, чем у взрослых пациентов с дислипидемией (см. подраздел «Дети и подростки» ниже).

Расовая принадлежность: В исследованиях фармакокинетики было показано примерно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у индусов наблюдалось увеличение медианы AUC и C_{max} примерно в 1,3 раза. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами европеоидной и негроидной рас.

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

8666 - 2017



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 увеличение экспозиции розувастатина. Однако у 2-х пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение системной экспозиции, 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.

Генетический полиморфизм: в фармакокинетику ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и розувастатина, вовлекаются и транспортные белки OATP1B1 и BCRP. У пациентов с полиморфизмом генов SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышения экспозиции розувастатина. Индивидуальный полиморфизм SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA связан с соответствующим увеличением экспозиции розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. В клинической практике данный тип генотипирования не установлен, но для пациентов, у которых, как известно, имеются подобные типы полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Дети и подростки: два фармакокинетических исследования розувастатина (принимаемого в виде таблеток) в детской популяции с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 или от 6 до 17 лет (всего 214 пациентов) показали, что экспозиция в детской популяции оказывается аналогичной или ниже, чем у взрослых пациентов. Экспозиция розувастатина была предсказуема с учетом дозы и времени в течение 2-летнего периода.

Данные доклинических исследований по безопасности

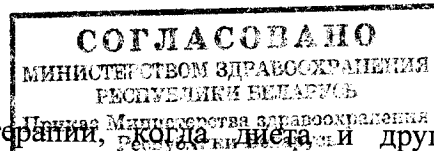
На основании данных, полученных в традиционных доклинических исследованиях фармакологии безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не было выявлено особых рисков для человека. Специфические тесты с целью оценки влияния на hERG (ген специфических калиевых каналов сердца) не проводились. Нежелательные реакции, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но зарегистрированные в исследованиях на животных при экспозициях, аналогичных экспозициям в клинических исследованиях, включали нижеследующее. В исследованиях повторных доз токсичности гистопатологические изменения печени, причиной которых, вероятнее всего, являлось фармакологическое действие розувастатина, наблюдались в исследованиях на мышах, крысах и в меньшей степени эффекты наблюдались в желчном пузыре собак, но не у обезьян. Кроме того, в исследованиях на обезьянах и собаках при применении более высоких доз было выявлено токсическое воздействие на яички. В исследованиях на крысах были получены веские доказательства репродуктивной токсичности, выражавшейся в уменьшении помета, массы тела детенышей и их выживаемости при применении доз, токсичных для матери, при которых системная экспозиция в несколько раз превышала экспозицию при применении терапевтических доз.

Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

– Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и

8666 - 2017



детей 6 лет и старше как дополнение к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

– Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей 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 сердечно-сосудистых осложнений

Профилактика тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском первичного сердечно-сосудистого осложнения (см. раздел «Фармакодинамика»), в качестве дополнительной коррекции других факторов риска.

Противопоказания

- 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.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции.
- Непереносимость лактозы/галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение розувастатина в дозе 30 мг и 40 мг противопоказано пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии/рабдомиолиза.

Такие факторы включают:

- 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 (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-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.

(см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Беременность

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.

Грудное вскармливание

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»). При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

Имеются ограниченные данные о репродуктивной токсичности (результаты исследований на животных) (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

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

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.

Способ применения

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

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 побочных эффектов. При необходимости через 4 недели дозу можно увеличить (см. раздел «Фармакодинамика»).

Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при применении меньших доз (см. раздел «Побочное действие»), титровать дозу до 30 мг или 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 (см. раздел «Меры предосторожности»). В начале применения дозы 30 мг или 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В исследовании снижения риска сердечно-сосудистых событий розувастатин применялся в дозе 20 мг в сутки (см. раздел «Фармакодинамика»).

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.

8666 - 2017



- У детей 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 у детей и подростков (см. раздел «Меры предосторожности»). 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 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 (см. раздел «Меры предосторожности»). 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.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 30 мг и 40 мг розувастатина, не предназначены для применения у детей.

Дети до 6 лет

Безопасность и эффективность розувастатина у детей младше 6 лет не изучались. Поэтому препарат Мертенил® не рекомендуется применять у детей до 6 лет.

Пожилые пациенты

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг (см. раздел «Меры предосторожности»).

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 (КК менее 60 мл/мин). Назначение препарата Мертенил® в любых дозах противопоказано пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (см. раздел «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести применение препарата в дозе 30 мг и 40 мг противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Повышения системной концентрации розувастатина у пациентов с баллом по шкале Чайлд-Пью, равным 7 и ниже, не выявлено. Однако повышение системной концентрации препарата наблюдалось у пациентов с баллами по шкале Чайлд-Пью 8 и 9 (см. раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии (см. раздел «Меры предосторожности»). Данные о приеме препарата пациентами с баллом по шкале Чайлд-Пью выше 9 отсутствуют. Пациентам с

заболеваниями печени в активной фазе Мертенил® (см. раздел «Противопоказания»).

Расовая принадлежность

У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 30 мг и 40 мг таким пациентам противопоказано.

Генетический полиморфизм

Известно, что определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к увеличению экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). 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 (см. раздел «Меры предосторожности»).

У некоторых пациентов из этой группы применение препарата в дозе 30 и 40 мг противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, 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 крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с приемом препарата Мертенил®, обычно легкие и кратковременные. В ходе проведения контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение из-за развития НЛР.

На основании данных клинических исследований и обширного опыта постмаркетингового применения, в нижеприведенной Таблице 2 представлен профиль НЛР на розувастатин.

НЛР классифицированы по частоте их возникновения и по классам систем органов.

Частота НЛР представлена следующим образом: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2-го типа ¹				
Нарушения психики					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение			Полинейропатия Потеря памяти	Периферическая нейропатия Нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					Кашель Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор Тошнота Боли в животе		Панкреатит		Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Желтуха Гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд Сыпь Крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит) Рабдомиолиз Разрыв мышц Волчаночно-по	Артралгия	Заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом Иммуноопос

			добный синдром		редованная некротизиру ющая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Гинекомас тия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астенический синдром				Периферичес кие отеки

¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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

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.

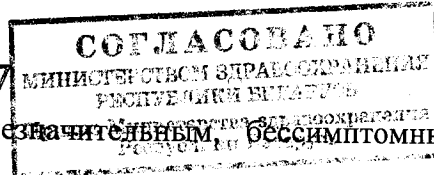
Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований и опыта постмаркетингового применения 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 низкая.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: 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. 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 «Меры предосторожности»).

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

8666 - 2017



в большинстве случаев это повышение было незначительным, бессимптомным и преходящим.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих НЛР:

- сексуальная дисфункция;
- в исключительно редких случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии (см. раздел «Меры предосторожности»).

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 диапазона нормальных значений и мышечные симптомы после упражнений или значительных физических нагрузок наблюдались чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами в 52-недельном клиническом исследовании (см. раздел «Меры предосторожности»). В остальном профиль безопасности розувастатина был аналогичным при лечении детей, подростков и взрослых пациентов.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему отчетности.

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

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 (см. разделы «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», Таблица 3).

Циклоспорин: при одновременном приеме розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. Таблицу 3). Розувастатин противопоказан пациентам, получающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). 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 (см. Таблицу 3). В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами выявлено повышение в 3 раза AUC и в 7 раз C_{max} розувастатина соответственно. Сопутствующее применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно после тщательного подбора дозы розувастатина, основанного на ожидаемом увеличении экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», Таблицу 3).

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 «Меры предосторожности»).

На основании данных исследований специфических взаимодействий не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, 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 виде монотерапии. Одновременный прием 30 мг или 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Начальная доза препарата Мертенил® у пациентов данной группы не должна превышать 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 3). Нельзя исключить увеличение риска развития побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом (см. раздел «Меры предосторожности»).

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: 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. Поэтому 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).

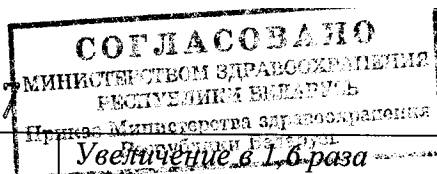
Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 3)

Дозу препарата Мертенил® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Рекомендуются 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).

Таблица 3. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований.

<i>Режим сопутствующей терапии</i>	<i>Режим приема розувастатина</i>	<i>Изменение AUC розувастатина*</i>
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут. / дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел, нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза

8666 - 2017



Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в 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 в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

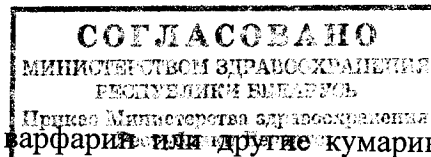
*Данные, представленные как кратное изменение, показывают соотношение показателя AUC при совместном приеме к таковому при монотерапии розувастатином. Данные, представленные как % изменение, отражают разницу (%) по отношению к монотерапии розувастатином.

**Несколько исследований лекарственных взаимодействий были выполнены с различными дозами розувастатина; в таблице представлены самые значимые отклонения.

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

8666 - 2017



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. Однако такая комбинация препаратов достаточно широко использовалась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

На основании данных исследований специфических взаимодействий не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме розувастатина и дигоксина.

Фузидиевая кислота

Исследований взаимодействия розувастатина и фузидиевой кислоты не проводилось. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия (имеет ли место фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие, или оба вида) пока неизвестен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получающих данную комбинацию.

При необходимости системной терапии фузидиевой кислотой терапию розувастатином следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Исследования взаимодействий были выполнены только у взрослых. Интенсивность взаимодействий у детей неизвестна.

Меры предосторожности

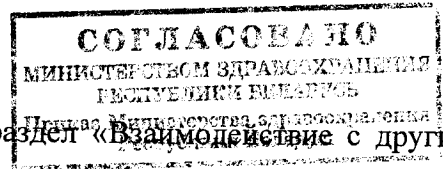
Почечные эффекты

Протеинурия, 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 (см. раздел «Побочное действие»). Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время стандартного обследования пациентов, получающих препарат в дозе 30–40 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

8666 - 2017



эзетимиб следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

Определение креатинфосфокиназы

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 препарата в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»);
- одновременный прием фибратов.

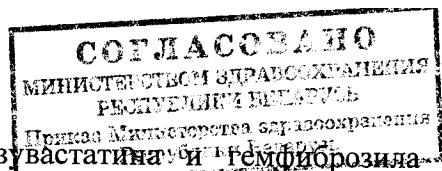
У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии. Не следует начинать лечение в случае значительного повышения исходного показателя КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

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. 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 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 30 мг и 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Препарат Мертенил® нельзя вводить 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 печень

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 (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 или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения препаратом Мертенил®.

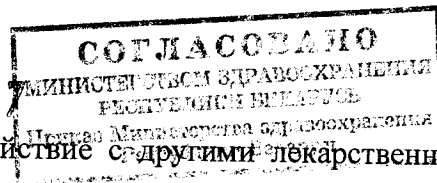
Расовая принадлежность

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы по сравнению с данными, полученными среди пациентов – представителей европеоидной расы (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

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 (см.

8666 - 2017



разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лактоза

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.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких (см. раздел «Побочное действие»). Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

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.

В исследовании JUPITER общая частота случаев сахарного диабета составила 2,8% в группе розувастатина и 2,3% в группе плацебо, в основном у пациентов с концентрацией глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Дети и подростки от 6 до 17 лет

Оценка роста, веса, ИМТ и вторичных половых признаков по шкале стадий Таннера у педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничивалась периодом в 2 года. Через 2 года исследуемого лечения влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание выявлено не было (см. раздел «Фармакодинамика»).

В клиническом исследовании у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение КФК в 10 раз относительно верхней границы диапазона нормальных значений и мышечные симптомы после упражнений или повышенных физических нагрузок наблюдались чаще, чем в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Мертенил® на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами не проводились. Однако на основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что Мертенил® не должен оказывать такого воздействия. Вместе с тем при управлении транспортными средствами 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-пленки и фольги алюминиевой.

3 блистера в картонной коробке с инструкцией по применению.

8666 - 2017

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

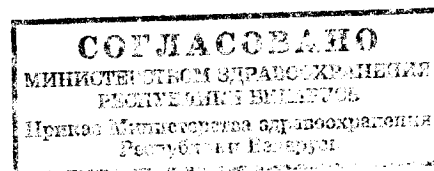
Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

**Компания, представляющая интересы производителя и заявителя**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

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

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru