Листок-вкладыш – информация для пациента

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: розувастатин

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Мертенил, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Мертенил.
3. Прием препарата Мертенил.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Мертенил.
6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения.

1. Что из себя представляет препарат Мертенил, и для чего его применяют

Препарат Мертенил содержит действующее вещество розувастатин и представляет собой гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (относится к группе препаратов, называемых статинами).

Препарат Мертенил применяется для коррекции повышенного уровня жиров (липидов) в крови, обычно в тех случаях, когда это не удается сделать с помощью диеты и физических упражнений. Если не снижать повышенную концентрацию липидов в крови (например, холестерина), то возникает риск развития атеросклероза - заболевания, вызванного накоплением жировых отложений (атеросклеротических бляшек) в стенках кровеносных сосудов, что может привести к сужению этих сосудов. Атеросклероз является одной из самых частых причин заболеваний сердца. Снижая концентрацию липидов в крови, препарат помогает снизить риск развития сердечного приступа, инсульта и смерти.

Показания к применению

Препарат Мертенил применяется у взрослых в возрасте от 18 лет:

- при первичной гиперхолестеринемии (повышенное содержание холестерина в крови) по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанной гиперхолестеринемии (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета

и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липиднижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- при гипертриглицеридемии (повышенное содержание триглицеридов в крови) (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- - для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП);
- для первичной профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (более или равно 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Мертенил

Противопоказания

Не принимайте препарат Мертенил:

- если у Вас аллергия на розувастатин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас заболевание печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- если у Вас тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- если у Вас определенное нарушение со стороны скелетных мышц (миопатия);
- если Вы предрасположены к развитию нарушений со стороны мышц (миотоксические осложнения);
- если Вы принимаете комбинацию препаратов софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (применяются для лечения вирусной инфекции печени – гепатита С);
- если Вы принимаете циклоспорин (препарат, подавляющий иммунную систему, применяется, к примеру, после пересадки органов);
- если Вы беременны, кормите грудью или не используете адекватные методы контрацепции и можете забеременеть.

Не принимайте препарат Мертенил в суточной дозе 40 мг, если, помимо вышеперечисленного:

- у Вас есть факторы риска развития определенных нарушений со стороны скелетных мышц (миопатии/рабдомиолиза), а именно:
  - если у Вас имеется нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
  - если у Вас снижена функция щитовидной железы (гипотиреоз);
  - если у Вас или у Ваших близких родственников были мышечные заболевания в прошлом;

- если на фоне приема других статинов или фибратов (препараты для снижения уровня холестерина в крови) у Вас ранее были отмечены нежелательные реакции со стороны мышц;
- если Вы склонны к чрезмерному потреблению алкоголя;
- если у Вас имеются состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в крови;
- если Вы одновременно принимаете фибраты;
- если Вы являетесь представителем монголоидной расы.

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Мертенил проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Обязательно сообщите Вашему лечащему врачу:

- если во время лечения препаратом Мертенил у Вас появились высыпания на коже или слизистых оболочках, которые сопровождаются повышением температуры тела, ознобом, болью в мышцах, суставах, общим плохим самочувствием — это могут быть признаки серьезных нежелательных реакций. Немедленно прекратите прием препарата и обратитесь за медицинской помощью, если подобные симптомы возникнут у Вас при приеме препарата Мертенил (см. раздел 4 листка-вкладыша);
- если у Вас имеется нарушение функции почек;
- если у Вас есть повторяющиеся или необъяснимые боли в мышцах, заболевания мышц (у Вас или у близких родственников) или у Вас ранее возникали проблемы с мышцами при приеме других препаратов, снижающих уровень холестерина в крови. **Немедленно сообщите врачу,** если у Вас появились необъяснимые боли в мышцах, мышечная слабость или спазмы, особенно если это сопровождается плохим самочувствием или лихорадкой;
- если у вас есть или ранее была миастения гравис (заболевание, характеризующееся общей мышечной слабостью, включая, в некоторых случаях, дыхательных мышц) или глазная миастения (заболевание, характеризующееся слабостью глазных мышц), поскольку прием статинов иногда может ухудшить состояние или привести к развитию миастении (см. раздел 4 «Возможные нежелательные реакции»).
- если у Вас снижена функция щитовидной железы;
- если Вы регулярно потребляете алкоголь в больших количествах;
- Вы принимаете или принимали в последние 7 дней препарат под названием фузидовая кислота (для лечения бактериальной инфекции). Комбинирование фузидовой кислоты с препаратом Мертенил может привести к серьезным нарушениям со стороны мышц. Если лечение фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Мертенил необходимо временно прекратить. Ваш врач скажет, когда можно будет возобновлять лечение препаратом Мертенил;
- если Вы старше 65 лет;
- если у Вас могут быть состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- если у Вас имеются или ранее имелись проблемы с печенью. У небольшого числа пациентов статины могут повлиять на функцию печени;
- если у Вас повышена активность фермента креатинфосфокиназа (КФК) в крови;
- если у Вас развился сепсис (заражение крови);
- если у Вас пониженное артериальное давление;
- если Вам проводились обширные хирургические вмешательства;
- если у Вас была травма;
- если у Вас имеются или ранее имелись тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;

- если у Вас случаются неконтролируемые судорожные припадки;
- если Вы представитель монголоидной расы;
- если Вы принимаете препараты для снижения уровня холестерина, называемые фибратами;
- если Вы принимаете препараты для лечения ВИЧ-инфекции (см. подраздел «Другие препараты и препарат Мертенил» раздела 2 листка-вкладыша);
- если во время приема препарата у Вас отмечается одышка, сухой кашель, слабость, лихорадка, ухудшение общего самочувствия (признаки интерстициального заболевания легких). В таком случае врач посоветует Вам прекратить прием данного препарата и назначит другое лечение;
- если Вы страдаете сахарным диабетом или у Вас повышенная концентрация глюкозы в крови.

Контроль во время лечения препаратом Мертенил

Важно периодически посещать врача для регулярных проверок концентрации липидов, чтоб убедиться, что требуемая концентрация достигнута и поддерживается. Лечащий врач может рекомендовать определить ряд показателей, в том числе, оценить функцию печени до начала приема препарата и в дальнейшем во время лечения препаратом Мертенил.

Дети и подростки

Не давайте препарат Мертенил детям в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность применения препарата в данной возрастной группе не установлены.

Другие препараты и препарат Мертенил

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Препарат Мертенил может влиять на действие других лекарственных препаратов, и другие лекарственные препараты могут влиять на действие препарата Мертенил.

Обязательно сообщите врачу, если Вы принимаете один из следующих препаратов:

- циклоспорин (при совместном применении с циклоспорином повышается концентрация розувастатина в крови). Препарат Мертенил противопоказан пациентам, одновременно принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»);
- фибраты (такие как гемфиброзил, фенофибрат), никотиновая кислота в дозах, снижающих содержание холестерина, эзетимиб (препараты, применяемые для снижения содержания липидов в крови);
- препараты для лечения вирусных инфекций, включая ВИЧ-инфекцию и гепатит С, отдельно или в комбинации: софосбувир, велпатасвир, воксилапревир, ритонавир, лопинавир, атазанавир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, гразопревир, элбасвир, глекапревир, пибрентасвир, дарунавир, типранавир;
- белумосудил (применяется для лечения осложнения после пересадки кроветворных клеток, называемого хронической реакцией «трансплантат против хозяина»);препараты, используемые для нейтрализации кислоты в желудке (антациды), поскольку они могут снизить уровень розувастатина в крови. Этот эффект можно снизить, если принимать препарат не ранее, чем через 2 часа после приема препарата Мертенил;
- эритромицин, фузидовая кислота (антибактериальные препараты);
- антагонисты витамина К (например, варфарин), клопидогрел, тикагрелор (или любые другие препараты, применяемые для разжижения крови);

- оральные контрацептивы (противозачаточные таблетки). Совместное применение с розувастатином может привести к увеличению концентрации принимаемых гормонов в крови;
- заместительная гормональная терапия;
- момелотиниб (применяется для лечения заболевания крови, называемого миелофиброзом);
- даролутамид, регорафениб, капматиниб (препараты для лечения рака);
- терифлуномид (препарат для лечения рассеянного склероза);
- лефлуномид (препарат для лечения ревматоидного артрита);
- фостаматиниб (препарат для лечения определенных заболеваний крови, например, иммунной тромбоцитопении);
- фебуксостат (препарат, применяемый для лечения заболевания, связанного с повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови, называемого подагрой);
- итраконазол (противогрибковые препараты);
- элтромбопаг (препарат, применяемый для лечения определенных заболеваний крови, например, иммунной тромбоцитопении, тяжелой апластической анемии);
- дронедарон (препарат, применяемый при нарушениях ритма сердца);
- байкалин (растительное средство с противовоспалительным эффектом);
- роксадустат или вададустат (препараты, применяемые для увеличения количества эритроцитов и повышения концентрации гемоглобина при хронической болезни почек);
- энасидениб (препарат, применяемый для лечения заболевания крови, называемого острым миелоидным лейкозом);
- тафамидис (препарат, применяемый для лечения заболевания, связанного с отложением определенного белка в различных органах и называемого транстиретиновым амилоидозом).

Сообщите врачу, если Вы принимаете любой из вышеперечисленных препаратов. Ваш врач может корректировать схему лечения или назначить дополнительные обследования.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, предполагаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Не принимайте препарат Мертенил, если Вы беременны или кормите грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Если Вы забеременели во время лечения препаратом Мертенил, немедленно прекратите прием препарата и обратитесь к врачу.

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Мертенил следует использовать надежные методы контрацепции.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Соблюдайте осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку препарат может вызывать головокружение (см. раздел «Возможные нежелательные реакции»).

Препарат Мертенил содержит лактозу

Если лечащий врач сообщил, что у Вас непереносимость некоторых сахаров, перед приемом данного лекарственного препарата обратитесь к лечащему врачу.

3. Прием препарата Мертенил

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Перед началом лечения, а также во время всего периода лечения соблюдайте диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина.

Рекомендуемая доза

Начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки.

Выбор начальной дозы зависит от Вашего исходного уровня холестерина, возможного риска сердечно-сосудистых осложнений, а также наличия факторов, которые могут сделать Вас более чувствительным к возможным нежелательным реакциям.

Увеличение дозы

Лечащий врач может принять решение об увеличении дозы. Если Вы начали лечение с дозы 5 мг, лечащий врач может принять решение увеличить ее до 10 мг, 20 мг и 40 мг, при необходимости.

Максимальная суточная доза препарата составляет 40 мг. Она подходит только для пациентов с высокой концентрацией холестерина и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, у которых концентрация холестерина недостаточно снижается при приеме дозы 20 мг в сутки.

Путь и (или) способ введения

Препарат Мертенил принимают внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи.

Проглотите таблетку целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая.

Старайтесь принимать препарат в одно и то же время дня.

Продолжительность лечения

Продолжайте прием препарата Мертенил столько, сколько назначил Ваш врач.

Если Вы приняли препарата Мертенил больше, чем следовало

Если Вы приняли препарата Мертенил больше, чем следовало, немедленно обратитесь к врачу или в ближайшее медицинское учреждение, поскольку Вам может потребоваться медицинская помощь.

Если Вы забыли принять препарат Мертенил

Если Вы забыли принять препарат в обычное время, пропустите этот прием и примите следующую дозу в правильное время.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

Если Вы прекратили прием препарата Мертенил

Если Вы хотите прекратить прием препарата Мертенил, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. После прекращения приема препарата уровень холестерина в крови может снова возрасти.

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам Мертенил препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Мертенил и немедленно обратитесь за медицинской помощью, в случае возникновения одного из следующих симптомов **серьезных нежелательных реакций:**

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- тяжелые аллергические реакции, которые могут проявляться такими симптомами, как отек лица, губ, рта, языка и/или горла, затрудненное дыхание или глотание (реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек);
- жизнеугрожающее повреждение мышц (рабдомиолиз), которое может проявляться слабостью, болью в мышцах, лихорадкой, потемнением мочи, нарушением функции почек;
- воспаление поджелудочной железы (панкреатит), признаками которого могут быть боли в животе, тошнота, рвота, нарушение пищеварения, общая болезненность или напряженность мышц живота.

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

- резкое снижение артериального давления, головокружение, обморок, зуд, крапивница, отеки, хрипы и затрудненное дыхание и/или другие симптомы аллергии (анафилактические реакции);
- распространенная сыпь, высокая температура тела и увеличенные лимфатические узлы (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами – DRESS синдром);
- тяжелая форма кожных реакций с интенсивными кожными высыпаниями, волдырями, сильным зудом, возникновением пузырей, шелушением и отеком кожи, воспалением слизистых оболочек, повышением температуры тела, болями в мышцах и суставах (Синдром Стивенса – Джонсона);
- заболевание мышц, вызванное нарушением работы иммунной системы, при котором происходит разрушение мышечных клеток (имуноопосредованная некротизирующая миопатия). Заболевание может проявляться мышечной слабостью, необычными болями в мышцах;
- миастения гравис (заболевание, характеризующееся общей слабостью мышц, включая, в некоторых случаях, дыхательных мышц). Заболевание может проявляться слабостью в руках или ногах, усиливающейся после периода активности, затрудненным глотанием или дыханием.
- глазная миастения (заболевание, характеризующееся слабостью глазных мышц), которая может проявляться двоением в глазах, опущением век.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Мертенил:

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- сахарный диабет (факторами риска являются наличие высокого уровня сахара и жиров в крови, избыточный вес и высокое кровяное давление);
- головная боль;
- головокружение;
- запор;
- тошнота;
- боли в животе;
- боль в мышцах (миалгия);
- повышенная утомляемость и усталость (астения).

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- кожный зуд;

- кожная сыпь;
- крапивница.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- поражение мышц (миопатия), воспаление мышц (миозит);
- снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);
- повышение активности «печеночных» ферментов в лабораторных исследованиях крови (трансаминаз);
- волчаночноподобный синдром – иммунная реакция, сопровождающаяся повышением температуры тела, болью в суставах, мышцах и появлением высыпаний, например, сыпи на лице в виде бабочки;
- разрыв мышц.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- нарушение чувствительности (полинейропатия);
- потеря памяти;
- пожелтение кожных покровов и белков глаз (желтуха);
- воспаление печени (гепатит);
- боли в суставах (артралгия);
- появление крови в моче (гематурия);
- увеличение грудных желез у мужчин (гинекомастия).

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

- угнетенное, подавленное состояние (депрессия);
- чувство покалывания, жжения, онемения в конечностях (периферическая нейропатия);
- нарушение сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения;
- кашель,
- одышка;
- диарея;
- заболевание сухожилий (тендинопатия), иногда осложненное разрывом сухожилия;
- отеки;
- определенная кожная сыпь или язвы слизистой оболочки полости рта (лихеноидная лекарственная сыпь);
- нарушение половой функции;
- заболевание легких, сопровождающееся кашлем, одышкой, лихорадкой, снижением массы тела, слабостью, ухудшением общего самочувствия (интерстициальное заболевание легких).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса д. 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am
Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
Телефон: +375 17 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: https://rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 7172 235 135
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Интернет-сайт: https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика:
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт: http://www.dlsmi.kg

5. Хранение препарата Мертенил

Храните лекарственный препарат в недоступном для детей месте.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить препарат в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препараты, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения

Препарат Мертенил содержит

Действующим веществом является розувастатин.

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: целлюлоза микрокристаллическая (тип 12), лактозы моногидрат, магния гидроксид, кросповидон (тип А), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: тальк, макрогол-3350, титана диоксид Е171, поливиниловый спирт.

Препарат Мертенил содержит лактозу (см. раздел 2).

Внешний вид препарата Мертенил и содержимое его упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат представляет собой круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С33.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/Ал/ПВХ) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат представляет собой круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С34.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/Ал/ПВХ) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат представляет собой круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С35.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/Ал/ПВХ) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат представляет собой овальные таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С36.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/Ал/ПВХ) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Категория отпуска лекарственного препарата

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary
Телефон: +36-1-431-4000
Адрес электронной почты: drugsafety@richter.hu

Производитель

1. Россия
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Московская обл., м.о. Егорьевск, п. Шувое, ул. Лесная, д. 40

2. Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

За любой информацией о препарате следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Адрес электронной почты: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2
Телефон: +374-10-53-00-71
Адрес электронной почты: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375-17-272-64-87
Телефон, факс: +375-17-215-25-21
Адрес электронной почты: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан
Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 7272 58-26-22
Адрес электронной почты: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике
Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 А,
бизнес центр «Аврора», офис 703
Телефон: +996-312-98-81-16
Адрес электронной почты: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

Прочие источники информации

Листок-вкладыш доступен в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://www.grls.rosminzdrav.ru (https://www.lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Мертенил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С33.

Мертенил, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С34.

Мертенил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С35.

Мертенил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись С36.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мертенил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- При первичной гиперхолестеринемии по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанной гиперхолестеринемии (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- При семейной гомозиготной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- При гипертриглицеридемии (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).
- Для первичной профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ($\geq$2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Мертенил пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов гидрокси-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Мертенил 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной

концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций. В случае необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел 5.1.).

В связи с возможным развитием нежелательных реакций при приеме дозы до 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел 4.8.), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел 4.4.). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) применение препарата Мертенил противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин.) (см. разделы 4.3. и 5.2.). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Мертенил противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Мертенил данным группам пациентов. При приеме доз 10 мл и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация – время», или AUC) розувастатина. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуется принимать половину обычно рекомендуемой дозы розувастатина, а максимальная доза препарата составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.2.).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел 4.3.). При назначении

доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1, полипептидом транспорта органических анионов, участвующим в захвате статинов гепатоцитами, и BCRP, эффлюксным транспортером). При совместном применении препарата Мертенил с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, тикагрелор, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4. и 4.5.). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Мертенил. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Мертенил. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Мертенил и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5.).

Лица пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза для пациентов старше 70 лет составляет 5 мг. Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мертенил у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные применения ограничены.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);

- нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);

- миопатия;

- одновременный прием комбинации препаратов софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. раздел 4.5);

- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;

- одновременный прием циклоспорина;

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.

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

- нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);

- гипотиреоз;

- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

- чрезмерное употребление алкоголя;

- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;

- одновременный прием фибратов;

- пациентам монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные кожные нежелательные реакции

При применении розувастатина сообщалось о развитии серьезных кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут представлять собой угрозу жизни или привести к смертельному исходу. При назначении препарата необходимо проинформировать пациента о возможных признаках и симптомах серьезных кожных реакций и пристально их отслеживать. При появлении признаков и симптомов, указывающих на такую реакцию, следует немедленно прекратить прием препарата Мертенил и оценить возможность назначения альтернативной терапии.

Если при применении препарата Мертенил у пациента развилась серьезная реакция, такая как ССД или DRESS-синдром, пациент ни в коем случае не должен возобновлять прием препарата Мертенил.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел 5.2.).

Почечные эффекты

У пациентов, получавших более высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек (см. раздел 4.8.). Частота развития серьезных нарушений со стороны почек, выявленных по данным пострегистрационного опыта применения розувастатина, выше при дозе 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

При нарушении функции почек легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин.) препарат в суточной дозе 40 мг следует принимать с осторожностью.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил и эзетимиб следует применять с осторожностью (см. раздел 4.5.).

Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

Миастения гравис, глазная миастения

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Мертенил следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

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

До начала терапии

При назначении препарата Мертенил, так же, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний,
- предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов,
- чрезмерное употребление алкоголя,
- возраст старше 65 лет,
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина,
- одновременное назначение с фибратами.

У таких пациентов необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение. В случае существенного исходного повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапию розувастатином начинать не следует.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК повышена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Мертенил или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки), азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием препарата Мертенил в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы 4.3. и 4.5.).

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

Розувастатин не должен применяться совместно с системными препаратами фузидовой кислоты и в течение 7 дней после прекращения лечения такими препаратами. У тех пациентов, которым необходимо лечение системными препаратами фузидовой кислоты, статины должны быть отменены на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.5.). Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) при одновременном применении статинов и фузидовой кислоты. Пациентам должно быть рекомендовано немедленно обратиться к врачу в случае возникновения симптомов мышечной слабости, боли в мышцах или болезненности при их пальпации. Лечение статинами может быть возобновлено через 7 дней после последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидовой кислоты, например, при тяжелых инфекциях, необходимость ее совместного применения с розувастатином должна быть рассмотрена врачом в каждом конкретном случае и осуществляться под тщательным медицинским наблюдением.

Препарат Мертенил не следует применять пациентам с острыми и тяжелыми состояниями, которые могут указывать на миопатию, или состояниями, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, или неконтролируемые судорожные припадки).

Функция печени

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

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

Частота серьезных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз), повышается при приеме 40 мг препарата.

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

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований у пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов – представителей европеоидной расы (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Ингибиторы протеаз ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5.).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Однако этот риск перевешивается способностью статинов снижать риск развития сосудистых осложнений, поэтому данный факт не является причиной для прерывания лечения статинами. Необходимо проводить клинический и биохимический мониторинг пациентов с риском развития гипергликемии согласно клиническим рекомендациям.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортеров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 и разделы 4.2. и 4.4.).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина были, в среднем, в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Препарат Мертенил противопоказан пациентам, одновременно принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и максимальной концентрации (C_{max}) розувастатина, соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы препарата Мертенил на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел 4.4.).

Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействий, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липиднижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, вероятно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. Прием препарата Мертенил в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3. и 4.4.). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

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

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор ингибирует транспортер BCRP, вызывая 2,6-кратное увеличение AUC розувастатина, что может привести к повышению риска миопатии. Следует учитывать соотношение пользы профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений при приеме розувастатина и рисков, связанных с повышенной концентрацией розувастатина в плазме крови..

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу препарата Мертенил следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Мертенил составляет 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 приема лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Мертенил при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром / атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания величины экспозиции) – результаты опубликованных клинических исследований.

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина[1]**
Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес.	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Белумосудил 200 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг 1 раз в сут., 2 непоследовательных дня	Увеличение в 4,6 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Энасиденib 100 мг 1 раз в сутки, 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,4 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза

Роксадустат 200 мг через день	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Момелотиниб 200 мг 1 раз в сутки, 6 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Тикагрелор 90 мг два раза в сутки, 2 дня	10 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид, Лефлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Вададустат 60 мг, 1 раз в сутки, 8 дней	20 мг однократно	Увеличение в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с третьего по девятый дни	10 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		

Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина[1]**
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза[2]
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза[2]
Снижение AUC розувастатина		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина[1]**
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

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

[2] Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, а в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их совместном применении: алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней.

Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К: как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозы препарата Мертенил у пациентов, одновременно

получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы / гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивало AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные средства

Дигоксин: на основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

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

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Мертенил следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Мертенил противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных. В исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3.). В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Лактация

Препарат Мертенил противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

Ограниченные данные из опубликованных отчетов указывают на то, что розувастатин присутствует в грудном молоке человека. Розувастатин выделяется с молоком крыс. В связи с механизмом действия препарата Мертенил, существует потенциальный риск возникновения нежелательных реакций у младенцев.

Фертильность

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, о которых сообщалось, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, получавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлен перечень нежелательных реакций при приеме розувастатина по данным клинических исследований и широкого пострегистрационного применения.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте их возникновения и по классам систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10),
часто (≥1/100, но <1/10),
нечасто (≥1/1 000, но <1/100),
редко (≥1/10 000, но <1/1 000),
очень редко (<1/10 000),
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции по данным клинических исследований и пострегистрационного применения

Системно-органный класс	**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		Анафилактические раекции

Эндокринные нарушения	Сахарный диабет[1]				
Психические нарушения					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полинейропатия, потеря памяти	Периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), мисатения гравис
Нарушения со стороны органа зрения					Глазная миастения
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, кожная сыпь, крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-

					синдром), лихеноидная лекарственная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы	Артралгия	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения				Отек

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

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

моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть прекращена (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени

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

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- сексуальная дисфункция;
- исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел 4.4.).

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am
Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
Телефон: +375 17 242-0029
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: https://rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 7172 235-135
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Интернет-сайт: https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт: http:// www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА07

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Препарат Мертенил снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицу 3 и 4), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала лечения розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе лечения и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	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

Таблица 4. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
5 мг	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

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

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 4).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4.).

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

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год (95 % доверительный интервал от -0,0196 до -0,0093, при $p < 0,0001$). По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год (недостоверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12 % /год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 % доверительный интервал 0,40-0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 % доверительный интервал 0,30-0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 % доверительный интервал 0,67-0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Распределение

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

Биотрансформация

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП.

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N–десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N–десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин. Лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами. У индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и менее по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP, кодируемые генами SLCO1B1 (OATP1B1) и (или) ABCG2 (BCRP). Некоторые варианты данных генов, такие как SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA связаны с увеличением экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Пациентам с известными подобными генотипами (SLCO1B1 c.521CC или ABCG2 c.421AA) рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в стандартных исследованиях фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не выявили особого риска для человека. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая (тип 12),

лактозы моногидрат,

магния гидроксид,

кросповидон (тип А),

магния стеарат.

Состав пленочной оболочки:

тальк,

макрогол-3350,

титана диоксид Е171,

поливиниловый спирт.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/Ал/ПВХ) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375 17 272-64-87
Телефон, факс: +375 17 215-25-21
Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан
Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 7272 58-26-22
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике
Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",
бизнес центр «Аврора», офис 703
Телефон: +996 312 98-81-16
Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(004393)-(РГ-RU)

Республика Казахстан: ЛП-№004393-ГП-KZ

Республика Беларусь: ЛП-№004393-ГП-BY

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мертенил доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://eec.eaeunion.org. (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).