# Мертенил




## Код АТХ:

- C10AA07

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Розувастатин

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C33" на одной стороне.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| розувастатин кальция | 5.2 мг, |
| что соответствует содержанию розувастатина | 5 мг |

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

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II белый - 3 мг (тальк - 0.444 мг, макрогол 3350 - 0.606 мг, титана диоксид (Е171) - 0.75 мг, поливиниловый спирт - 1.2 мг).

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

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C34" на одной стороне.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| розувастатин кальция | 10.4 мг, |
| что соответствует содержанию розувастатина | 10 мг |

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

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II белый - 5 мг (тальк - 0.74 мг, макрогол 3350 - 1.01 мг, титана диоксид (Е171) - 1.25 мг, поливиниловый спирт - 2 мг).

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

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C35" на одной стороне.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| розувастатин кальция | 20.8 мг, |
| что соответствует содержанию розувастатина | 20 мг |

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 12 - 86.2 мг, лактозы моногидрат - 174 мг, магния

гидроксид - 15 мг, кросповидон (тип А) - 1 мг, магния стеарат - 3 мг.

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II белый - 10 мг (тальк - 1.48 мг, макрогол 3350 - 2.02 мг, титана диоксид (Е171) - 2.5 мг, поливиниловый спирт - 4 мг).

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

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

| | **1 таб.** |
|---|---|
| розувастатин кальция | 41.6 мг, |
| что соответствует содержанию розувастатина | 40 мг |

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

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II белый - 20 мг (тальк - 2.96 мг, макрогол 3350 - 4.04 мг, титана диоксид (Е171) - 5 мг, поливиниловый спирт - 8 мг).

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

## Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

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

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

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

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

*Клиническая эффективность*

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

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

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение содержания Хс-ЛПНП составило 22%. У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз/сут в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

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

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

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

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

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

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

*Распределение*

Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и клиренса метаболизма Хс-ЛПНП. $V_d$ 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. Основной метаболит - N-десметил, который на 50% менее активен, чем розувастатин. Лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

*Выведение*

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

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

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

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 (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил метаболита в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

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

## Показания к применению:

— гиперхолестеринемия и комбинированные (смешанные) дислипидемические состояния для снижения повышенной

концентрации общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ в сыворотке крови в качестве дополнения к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

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

— гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;

— для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;

— первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

## Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Артериальная реваскуляризация
- Атеросклероз
- Гипертензия
- Гипертриглицеридемия
- Гиперхолестеринемия
- Инсульт
- Холера

## Противопоказания:

**Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг**

— заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;

— печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайльд-Пью);

— выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);

— миопатия;

— одновременный прием циклоспорина;

— у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;

— беременность;

— период лактации;

— у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

**Для таблеток 40 мг**

— заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;

— печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);

— гипотиреоз;

— миопатия;

— личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

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

— у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;

— одновременный прием циклоспорина;

— одновременный прием фибратов;

— чрезмерное употребление алкоголя;

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

— беременность;

— период лактации;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— пациенты азиатской расы;

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

**Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг**

— наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз;

— личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;

— чрезмерное употребление алкоголя;

— состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;

— возраст старше 65 лет;

— заболевания печени в анамнезе;

— сепсис;

— артериальная гипотензия;

— обширные хирургические вмешательства;

— травмы;

— тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;

— неконтролируемая эпилепсия;

— расовая принадлежность (азиатская раса);

— одновременный прием фибратов.

**Для таблеток 40 мг**

— наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК > 60 мл/мин);

— возраст старше 65 лет;

— заболевания печени в анамнезе;

— сепсис;

— артериальная гипотензия;

— обширные хирургические вмешательства;

— травмы;

— тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;

— неконтролируемая эпилепсия.

*Использование в педиатрии*

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

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

## Способ применения и дозы:

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

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

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

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

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

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы препарата в связи с возрастом не требуется.

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

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

У пациентов азиатской расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

## Побочное действие:

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

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

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко, включая отдельные сообщения (<1/10 000), неуточненная частота (частоту невозможно определить исходя из доступных данных).

| **Часто (≥1/100, <1/10)** | **Нечасто (≥1/1000, <1/100)** | **Редко (≥1/10 000, <1/1000)** |
|---|---|---|
| *Аллергические реакции* | | |
| | | реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек |
| *Со стороны эндокринной системы* | | |
| сахарный диабет 2 типа | | |
| *Со стороны нервной системы* | | |
| головокружение, головная боль | | |
| *Со стороны пищеварительной системы* | | |
| запор, боли в животе, тошнота | | панкреатит |
| *Со стороны кожных покровов* | | |
| | кожный зуд, сыпь, крапивница | |
| *Со стороны костно-мышечной системы* | | |
| миалгия | | миопатия (включая миозит), рабдомиолиз |
| *Прочие* | | |
| астенический синдром | | |

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

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

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

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

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

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

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

***Постмаркетинговое применение***

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко - желтуха, гепатит; неуточненная частота - диарея.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень редко - артралгия.

*Со стороны нервной системы:* очень редко - полиневропатия, потеря памяти.

*Со стороны дыхательной системы:* неуточненная частота - кашель, одышка.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень редко - гематурия.

*Дерматологические реакции:* неуточненная частота - синдром Стивенса-Джонсона.

*Прочие:* неуточненная частота - периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

## 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.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Мертенил противопоказан к применению при беременности и в период лактации. **Женщинам детородного возраста** следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку Хс и продукты биосинтеза Хс имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от его использования при беременности. В случае возникновения беременности прием препарата следует немедленно прекратить.

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

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном приеме розувастатина и *циклоспорина* AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. При одновременном приеме препаратов изменения концентрации циклоспорина в плазме крови не выявлено.

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

При одновременном приеме розувастатина и *эзетимиба* не наблюдается изменения AUC или $C_{max}$ обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие розувастатина и эзетимиба, способного вызвать нежелательные явления.

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

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

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с *ингибиторами протеаз* может привести к удлинению $T_{1/2}$ розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме розувастатина в дозе 20 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира /100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз $C_{max}$ розувастатина, соответственно. Поэтому одновременно назначать розувастатин и ингибиторы протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Одновременный прием розувастатина и *антацидов в суспензии, содержащих алюминия или магния гидроксид*, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее,

если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

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

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.

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

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

## Особые указания и меры предосторожности:

*Влияние на почки*

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

*Опорно-двигательный аппарат*

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

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

*Определение КФК*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок, вызывающих увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении показателя КФК до начала терапии более чем в 5 раз выше ВГН через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН) терапию Мертенилом 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 (для дозы 40 мг);

— собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг);

— наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг);

— злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг);

— возраст старше 65 лет;

— состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (для дозы 40 мг);

— одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг).

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

*Во время терапии*

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

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

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

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

*Влияние на печень*

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

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

*Вторичная гиперхолестеринемия*

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

*Этнические группы*

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

*Ингибиторы протеаз*

Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован.

*Лактоза*

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

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

***При нарушениях функции почек***

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

***При нарушениях функции печени***

У **пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью** не выявлено повышения системной концентрации розувастатина. Однако у 2 **пациентов с печеночной недостаточностью 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** было отмечено повышение системной концентрации препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Опыт применения розувастатина у **пациентов с печеночной недостаточностью более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** отсутствует. **Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе** Мертенил противопоказан

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

## Срок годности:

2 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Mertenil