

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕРТЕНІЛ

(MERTENIL®)

Склад:

діюча речовина: розувастатин;

1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг або 20 мг, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг або 20,8 мг розувастатину кальцію;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію гідроксид, кросповідон, магнію стеарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 5,5 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С33».

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 7 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С34».

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 9 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С35».

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Розувастатин є селективним і конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А в мевалонат, який є

попередником холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка – мішень дії препаратів, що знижують рівень холестерину. Розувастатин підвищує кількість рецепторів ХС-ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ХС-ЛПНЩ, і пригнічує синтез ХС-ЛПДНЩ в печінці, тому знижує загальну кількість частинок ХС-ЛПДНЩ і ХС-ЛПНЩ.

Фармакодинамічні властивості.

Відомо, що розувастатин знижує підвищений вміст холестерину – ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину і тригліцеридів (ТГ), підвищує вміст ХС-ЛПВЩ, а також знижує вміст аполіпопротеїну В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та збільшує рівень аполіпопротеїну АІ (АпоА-І). Розувастатин знижує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП і відношення АпоВ/АпоА-І.

Терапевтичний ефект досягається протягом одного тижня після початку лікування, через 2 тижні досягається 90 % від максимально можливого ефекту. Зазвичай максимально можливий терапевтичний ефект досягається через 4 тижні і підтримується на досягнутому рівні при подальшому застосуванні препарату.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Максимальна концентрація розувастатину в плазмі досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл. Розувастатин активно захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину і переробки холестерину ЛПНЩ. Обсяг розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Більш ніж 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Метаболізм. Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %).

Розувастатин не є субстратом, який активно метаболізується ферментами системи цитохрому Р450. СYP2C9 є основним ізоферментом, який бере участь у метаболізмі, тоді як ізоферменти СYP2C19, СYP3A4 та СYP2D6 залучені у метаболізм меншою мірою. Основні метаболіти – N-десметил та лактонові метаболіти. Метаболіт N-десметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин. Лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. Більше 90 % фармакологічної активності щодо інгібування циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази забезпечується розувастатином, решта – його метаболітами.

Виведення. Приблизно 90 % від прийнятої дози розувастатину виводиться з організму у незміненому стані через кишечник (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин), а частина, що залишилася, виводиться у незміненому вигляді нирками. Приблизно 5 % виділяється із сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення із плазми ($T_{1/2}$) становить 19 годин і не змінюється при збільшенні дози препарату. Середня геометрична величина кліренсу плазми становить приблизно 50 л/годину (коефіцієнт

варіації 21,7 %). Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник холестерину через мембрани – транспортний протеїн С органічних аніонів (ОАТР-С). Цей переносник відіграє велику роль у виведенні розувастатину печінкою.

Лінійність. Системна дія розувастатину збільшується пропорційно дозі препарату. Змін фармакокінетичних параметрів при прийомі препарату декілька разів на добу не відзначається.

Особливі групи пацієнтів

Вік і стать. Не було виявлено клінічно значущого впливу віку та статі на фармакокінетику розувастатину.

Раса. Порівняльні дослідження фармакокінетики показали збільшення у 2 рази середнього значення AUC і C_{max} у пацієнтів монголоїдної раси (японці, китайці, філіпінці, в'єтнамці і корейці) порівняно з показниками у представників європеїдної раси. В індусів було відзначено перевищення приблизно в 1,3 раза середнього значення AUC і C_{max} . При цьому аналіз показників фармакокінетики для всієї досліджуваної групи пацієнтів не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці препарату серед європейців та темношкірих пацієнтів.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з легким та помірним ступенем ниркової недостатності концентрація розувастатину або N-десметил метаболіту в плазмі крові істотно не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) спостерігалось підвищення у 3 рази концентрації і в 9 разів підвищення концентрації N-десметил метаболіту в плазмі крові порівняно зі здоровими добровольцями. Концентрація розувастатину в плазмі крові у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність. Відсутні дані про збільшення системної дії розувастатину у осіб з оцінкою 7 балів або нижче за шкалою Чайлда – П'ю. Однак у пацієнтів з оцінкою 8 і 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю було відзначено подовження періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) приблизно в 2 рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з більш низькими показниками за шкалою Чайлда – П'ю. Досвіду застосування препарату для лікування осіб з печінковою недостатністю вище 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю немає.

Генетичний поліморфізм

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, зв'язуються з транспортними білками ОАТР1В1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO1B1 (ОАТР1В1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 с.521СС та ABCG2 с.421АА експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 с.521ТТ або ABCG2 с.421СС. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу розувастатину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіперхолестеринемії

Мертеніл призначають дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або у випадках, коли така терапія недостатньо ефективна.

Профілактика серцево-судинних порушень

Мертеніл призначають для запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення (див. розділ «Фармакодинаміка»), як доповнення до корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, зі стійким підвищенням активності печінкових трансаміназ, а також підвищенням рівня будь-якої трансамінази у сироватці крові більш ніж у 3 рази відносно верхньої межі норми;
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності і годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійних засобів контрацепції;
- спадкова непереносимість галактози, лактазна недостатність, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Призначення препарату в дозі 40 мг протипоказано пацієнтам з факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. Такі фактори включають:

- помірно виражені порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі прийому інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- стани, які можуть призводити до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;

- приналежність до монголоїдної раси;
- одночасний прийом фібратів (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 1). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 1). У фармакокінетичному дослідженні одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та $C_{\max}$ розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Мертеніл, виходячи із очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1). Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза Мертенілу не скоригована.

Гемфіброзил та інші ліпідознижуючі засоби

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та $C_{\max}$ розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижуючі дози (> або рівні 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза розувастатину 40 мг протипоказана

при супутньому застосуванні фібрів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 1). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні препарати

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після препарату Мертеніл. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC_(0-t) розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоназолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії з лікарськими засобами, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування препарату Мертеніл з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату Мертеніл потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Мертенілу слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Мертеніл слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза Мертенілу становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза), При одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

Таблиця 1. Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; в порядку зменшення величин) за опублікованими даними клінічних досліджень.

Режим дозування лікарського засобу	Режим дозування розувастатину	Зміна AUC розувастатину*
Циклоспорин, від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 разу

Атаназавір 300 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↑ 3,1 разу
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 разу
Клопідогрель 300 мг, а потім 75 мг протягом 24 годин	20 мг один раз на добу	↑ 2 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↑ 1,9 разу
Елтромбопаг 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↑ 1,6 разу
Дарунавір 600 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 разу
Типранавір 500 мг/ ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, разова доза	↑ 1,4 разу
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Дані відсутні	↑ 1,4 разу
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг разова доза	↑ 1,4 разу**
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 разу**
Фозампренавір 700 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, разова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, разова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, разова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↔
Флюконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, разова доза	↔
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	↓ 47%

* Дані, представлені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін ↔, зменшення – ↓ .

Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину; в таблиці представлені найбільш значуще відхилення.

Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби

Антагоністи вітаміну К

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, початок лікування розувастатином або поступове підвищення його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Після відміни розувастатину або зменшення дози МНС може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНС.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних

контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак відомо, що така комбінація широко застосовувалася у жінок в клінічних дослідженнях та переносилась добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин.

За даними досліджень клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

Фузидієва кислота.

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз може бути збільшений при супутньому застосуванні фузидієвої кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодимічний, фармакокінетичний або обидва), поки невідомий. Повідомлялося про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які отримували комбінацію.

Якщо лікування за допомогою системної фузидієвої кислоти необхідно, лікування розувастатином має бути припинено протягом всього періоду лікування фузидієвою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Лопінавір/ритонавір

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг), здоровим добровольцям асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} розувастатину відповідно. Взаємодія розувастатину з іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за тестовою смужкою), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок. Небажані явища з боку нирок у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та, рідко, рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати

фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговому періоді буда вищою при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, що клінічно проявляються стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. В такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

Рівень креатинкінази (КК)

Рівень КК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (> 5 разів вище ВМН), протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результат повторного аналізу підтверджують, що вихідне значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Мертеніл, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності, на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні препарату; також рекомендований моніторинг стану пацієнта. Не слід починати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КК (> 5 разів вище ВМН).

В період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про м'язовий біль нез'ясовного походження, м'язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються

нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КК. Слід припинити лікування, якщо рівні КК значно підвищені ($> 5 \times$ разів вище ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівень КК $\leq 5 \times$ ВМН). Якщо симптоми минають і рівень КК повертається до норми, Мертеніл або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під наглядом лікаря. Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. Відомо про дуже рідкісні випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, протигрибковими засобами групи азолів, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому препарат Мертеніл не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Одночасне застосування препарату Мертеніл в дозі 40 мг та фібратав протипоказано (див. розділи «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

Мертеніл не можна застосовувати сумісно з препаратами які містять фузидієву кислоту або протягом 7 днів після припинення лікування фузидієвою кислотою. У пацієнтів, в яких застосування фузидієвої кислоти вважається необхідним, лікування статинами повинно бути припинено протягом всього періоду лікування фузидієвою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз у пацієнтів (в тому числі летальні випадки), які отримували лікування у комбінації фузидієва кислота і статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»). Пацієнтам необхідно негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болі або хворобливої чутливості при торканні.

Терапія статинами може бути повторно розпочата через 7 днів після останньої дози фузидієвої кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідна тривала системна терапія фузидієвою кислотою, наприклад, для лікування важких інфекцій, необхідність сумісного застосування Мертенілу і фузидієвої кислоти слід розглядати в кожному випадку окремо і під ретельним медичним наглядом.

Препарат Мертеніл не слід застосовувати пацієнтам з гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (таких як сепсис, артеріальна гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, препарат Мертеніл слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування потому. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові

більше ніж утричі перевищує верхню межу норми, застосування препарату Мертеніл слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у період постмаркетингового спостереження повідомлялось частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати лікування препаратом Мертеніл.

Відомо про рідкісні летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на фоні лікування препаратом Мертеніл розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, негайно припиніть прийом препарату. Якщо інші причини не виявлено, не поновлюйте лікування препаратом Мертеніл.

Раса

У відомих дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної концентрації розувастатину у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з показниками у європейців. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза Мертенілу повинна бути 5 мг. Підвищена концентрація розувастатину в плазмі була помічена у азійських пацієнтів. Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами до 20 мг.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася у осіб які застосовували розувастатин одночасно із різними інгібіторами протеази у поєднанні із ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Мертеніл у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози Мертенілу у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість лактози

Препарат Мертеніл містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози протипоказано застосовувати цей препарат.

Інтерстиціальна хвороба легень

Поодинокі випадки інтерстиціальної хвороби легень було зареєстровано при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії. До проявів цієї хвороби можна віднести диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втомля, втрата маси тіла та лихоманка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальна хвороба легень, застосування статинів потрібно припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини, підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно із національними керівництвами.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. В деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

У дослідженнях було показано, що розувастатин як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз.

Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Мертеніл та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні чи активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Діти та підлітки від 10 до 17 років

Відомо, що вплив розувастатину на ріст, масу тіла, ІМТ (індекс маси тіла) та розвиток вторинних статевих ознак за Таннером у дітей віком від 10 до 17 років оцінювався лише протягом одного року. Після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було. Досвід досліджень застосування препарату дітям та підліткам обмежений, і довготривалі ефекти застосування розувастатину (>1 рік) на статеве дозрівання невідомі.

Тільки спеціаліст може призначати препарат дітям. Перед початком терапії розувастатином у дітей та підлітків повинна бути призначена стандартна дієта при гіперхолестеринемії і пацієнти повинні дотримуватися її під час лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат Мертеніл протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку під час прийому препарату Мертеніл повинні застосовувати надійні засоби контрацепції.

Вагітність.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату в період вагітності. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування препарату, лікування препаратом Мертеніл слід негайно припинити.

Годування груддю.

Оскільки інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко людини та враховуючи, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, жінкам, які потребують лікування препаратом Мертеніл, слід рекомендувати утриматися від годування груддю. Даних щодо проникнення препарату в грудне молоко у людини немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень, що вивчають вплив розувастатину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, не проводили. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості препарату, малоймовірно, що Мертеніл чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і під час лікування. Дозу препарату потрібно підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв.

Мертеніл приймають перорально, в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.

Таблетку не слід розжовувати або подрібнювати. Таблетку потрібно ковтати цілою з невеликою кількістю води.

Лікування гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг, перорально, 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнтів та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні (див. розділ «Фармакодинаміка»). Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при застосуванні менших доз (див. розділ «Побічні реакції»), остаточно титрувати дозу до 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних порушень (зокрема у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату при застосуванні дози 20 мг і які будуть перебувати під регулярним наглядом спеціаліста (див розділ «Особливості застосування»). На початку застосування препарату у дозі 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

Запобігання порушенням з боку серцево-судинної системи

У дослідженні зниження ризику порушень з боку серцево-судинної системи препарат застосовували у дозі 20 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Інша корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування препарату Мертеніл протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату пацієнтам з показником 9 балів або більше за шкалою Чайлда-П'ю відсутній. Мертеніл протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендована початкова доза для пацієнтів азійського походження становить 5 мг; доза 40 мг таким пацієнтам протипоказана.

Генетичний поліморфізм

Певні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до підвищення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із відомою наявністю таких типів поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу препарату Мертеніл.

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із факторами ризику до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Доза 40 мг протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі розувастатину разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При можливості слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. В ситуаціях, коли

одночасного застосування цих лікарських засобів разом із розувастатином уникнути неможливо, необхідно зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату дітям має проводити лише спеціаліст.

Застосовують дітям та підліткам віком від 10 до 17 років (хлопчики на стадії розвитку II та вище за Таннером та дівчата, в яких менструації почалися щонайменше рік тому).

Звичайна початкова добова доза для дітей та підлітків з гіперхолестеринемією становить від 5 мг до 20 мг один раз на добу. Підвищувати дозу слід відповідно до індивідуальної відповіді дитини на лікування та переносимості препарату, дотримуючись рекомендацій щодо лікування дітей (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії розувастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої пацієнти мають дотримуватися і протягом лікування. Безпека та ефективність лікарського засобу у дозах більше 20 мг у цій популяції не досліджувалися.

Таблетки по 40 мг не застосовують дітям.

Діти віком до 10 років.

Досвід лікування дітей віком до 10 років обмежений застосуванням препарату у невеликій кількості пацієнтів (віком від 8 до 10 років) із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Не рекомендовано застосування препарату Мертеніл дітям віком до 10 років.

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні немає. У разі передозування рекомендується проводити симптоматичне лікування і підтримувальну терапію. Слід контролювати функцію печінки і рівні КК. Малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай слабо виражені та тимчасові.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

Ендокринні розлади: цукровий діабет¹.

Психічні розлади: депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення; поліневропатія, втрата пам'яті; периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари);

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, задишка

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, біль у животі; панкреатит; діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ; жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип та кропив'янка; синдром Стівенса-Джонсона.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія; міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз; артралгія; порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуніопосередкована некротизуюча міопатія.

З боку нирок та сечовидільної системи: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади та стан місця введення: астенія; набряк.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій залежить від дози.

¹Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла >30 кг/м², підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно каналцевого походження (визначеної за допомогою тест-смужки). Зміни вмісту білка у сечі від нуля чи слідів до значення « » або більше зареєстровані у $<1\%$ пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, і приблизно 3% пацієнтів при застосуванні дози розувастатину 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від нуля або слідів до « » спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. На сьогодні не виявлено причинного зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок. Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, але є дані про низьку частоту її розвитку.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рідко, рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігались при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, повідомлялося при

застосуванні розувастатину, а також інших статинів.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабо вираженим, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (більш як у 5 разів від верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; в більшості випадків явище було слабо вираженим, безсимптомним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів HbA1c.

На фоні застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

- розлад статевої функції;
- окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) була більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

Постмаркетинговий досвід застосування

Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді застосування розувастатину було ідентифіковано таку небажану реакцію, як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомлялося спонтанно із популяції невизначеної кількості, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Зрідка у післяреєстраційному періоді повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомлялося у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, звичайно мають легкий характер і минають після відміни статинів, а також мають різний час до появи симптомів (від 1 дня до років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

Діти

Підвищення рівня креатинкінази >10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому дослідженні за участю дітей та підлітків порівняно із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.
Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.