Инструкция по применению
Мертенил Таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг 90 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Гедеон Рихтер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Розувастатин
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 20 мг

Описание

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки выгравирована надпись C35.

Действующее вещество

Розувастатин

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Действующее вещество: розувастатин кальция 20,8 мг (эквивалентно розувастатину 20 мг). Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 12), лактозы моногидрат, магния гидроксид, кросповидон (тип А), магния стеарат. Состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F18422 белый (тальк, макрогол-3350, титана диоксид Е171, поливиниловый спирт).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Абсорбция: максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь соответствующей дозы. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Распределение: розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина

и клиренса метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Метаболизм: подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. 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 неабсорбированный розувастатин), а оставшаяся часть выводится в неизмененном виде почками. Период полувыведения (T1/2) 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. Линейность: системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается. Возраст и пол: пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина. Этнические группы: сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация ? время») и TCmax (время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови) у пациентов монголоидной расы (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 Cmax. При этом анализ показателей фармакокинетики для всей исследуемой популяции не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике препарата среди представителей европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцев. Почечная недостаточность: у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (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. Печеночная недостаточность: у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение T1/2 розувастатина. Однако у 2-х пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью было отмечено удлинение T1/2 примерно в 2 раза превышающее аналогичный показатель для пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Генетический полиморфизм Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе Мертенил®, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC4.

Показания

- Гиперхолестеринемия и комбинированные (смешанные) дислипидемические состояния для снижения повышенной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В и триглицеридов 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 липиднижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная 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 (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и 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 (>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).

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов. Внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Выбирая начальную дозу препарата, следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента, а также возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный риск возникновения побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели можно провести коррекцию дозы. В связи с увеличением риска побочных эффектов повышение дозы до 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 в 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! Пожилые пациенты Рекомендуемая начальная доза для пациентов старше 70 лет составляет 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью 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 препарата Мертенил® в любых дозах противопоказано пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Пациенты с печеночной недостаточностью Повышения системной концентрации розувастатина у пациентов с баллом по шкале Чайлд-Пью, равным 7 и ниже, не выявлено. Однако повышение системной концентрации препарата наблюдалось у пациентов с баллами по шкале Чайлд-Пью 8 и 9. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Данные о приеме препарата пациентами с баллом по шкале Чайлд-Пью выше 9 отсутствуют. Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе препарат Мертенил® противопоказан. Этнические группы У пациентов монголоидной расы отмечено повышение системной концентрации розувастатина и при рекомендуемых дозах препарата в 10?20 мг, пациентам этой группы начальная доза составляет 5 мг

препарата Мертенил®. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Генетический полиморфизм У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c. 421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Мертенил® составляет 20 мг один раз в сутки (см. раздел « Фармакокинетика»). Пациенты, предрасположенные к миопатии При рекомендуемых дозах препарата в 10?20 мг, пациентам с предрасположенностью к миопатии начальная доза составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано. Сопутствующая терапия Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Мертенил® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 « Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; - заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; - тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); - миопатия; - одновременный прием циклоспорина; - у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; - беременность и период грудного вскармливания; - у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - пациентам с печеночной недостаточностью с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью; - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Мертенил® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции. Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от его применения при беременности. В случае возникновения беременности прием препарата следует немедленно прекратить. Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), наблюдаемые при применении розувастатина, обычно слабо выражены и носят временный характер. В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, получавших розувастатин, были исключены из исследования по причине развития НЛР. На основании данных клинических исследований и обширного опыта постмаркетингового применения, в нижеприведенной таблице 1 представлен профиль НЛР на розувастатин. НЛР классифицированы по частоте их возникновения и по классам систем органов. Частота НЛР представлена следующим образом: часто (?1 /100 до <1/10); нечасто (?1/1000 до <1/100); редко (?1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции Класс системы органов Часто Нечасто Редко Очень редко Частота неизвестна Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Тромбоцитопения Нарушения со стороны иммунной системы Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек Нарушения со стороны эндокринной системы Сахарный диабет 2-го типа1 Нарушения психики Депрессия Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Головокружение Полинейропатия Потеря памяти Нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения) Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Кашель Одышка Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Запор Тошнота Боли в животе Панкреатит Диарея Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение активности «печеночных» трансаминаз Желтуха Гепатит Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кожный зуд Сыпь Крапивница Синдром Стивенса-Джонсона Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Миалгия Миопатия (включая миозит) Рабдомиолиз Артралгия Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия Нарушения со стороны почек и

мочевыводящих путей Гематурия Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Гинекомастия Общие расстройства и нарушения в месте введения Астенический синдром Периферические отеки 1 Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак ?5,6 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения 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. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) были обнаружены у менее чем 1% пациентов, принимавших 10 и 20 мг розувастатина, и примерно у 3% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг. Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований 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. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: 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 выше 20 мг. Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. Если активность КФК в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, то лечение следует прекратить (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: 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. При применении некоторых статинов сообщалось о следующих НЛР: - сексуальная дисфункция; - в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при длительном применении препаратов; - заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные

разрывом. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: При применении розувастатина так же наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

Передозировка

Специфическое лечение при передозировке не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Следует контролировать функцию печени и степень активности КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние применения других препаратов на розувастатин Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности с OATP1B1 и 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 2 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Циклоспорин: при одновременном приеме розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. раздел « Противопоказания»). 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. Гемфиброзил и другие средства, снижающие уровень липидов: одновременный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза Cmax и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). На основании данных исследования специфических взаимодействий не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липиднижающих 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 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. разделы «Особые указания» и « Противопоказания»). При одновременном приеме с гемфиброзилом и другими липиднижающими средствами начальная доза препарата Мертенил® не должна

превышать 5 мг. Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 2). Нельзя исключить увеличение риска развития побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом. Ингибиторы протеаз: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз может привести к удлинению периода полувыведения розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина 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 Cmax розувастатина соответственно. Поэтому одновременно назначать розувастатин и ингибиторы протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется. Антациды: одновременный прием розувастатина и антацидов в суспензии, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена. Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению AUC(0-t) розувастатина на 20% и Cmax розувастатина - на 30%. Эта взаимосвязь может быть вызвана усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина. Изоферменты цитохрома P450: результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показывали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих ферментов. 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 незначимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохромом P450, не ожидается. Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 2) Дозу препарата Мертенил® следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Мертенил® должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Мертенил® так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с

розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Мертенил® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром / атазанавиром - 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза). Таблица 2. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) - результаты опубликованных клинических исследований. Режим сопутствующей терапии Режим приема розувастатина Изменение AUC розувастатина Циклоспорин 75?200 мг 2 раза в сут., 6 мес. 10 мг 1 раз в сут., 10 дней Увеличение в 7,1 раза Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней 10 мг однократно Увеличение в 3,1 раза Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней 20 мг 1 раз в сут., 7 дней Увеличение в 2,1 раза Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней 80 мг однократно Увеличение в 1,9 раза Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней 10 мг однократно Увеличение в 1,6 раза Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней 10 мг 1 раз в сут., 7 дней Увеличение в 1,5 раза Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней 10 мг однократно Увеличение в 1,4 раза Дронедарон 400 мг 2 раза в сут. Нет данных Увеличение в 1,4 раза Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней 10 мг или 80 мг однократно Увеличение в 1,4 раза Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней 10 мг 1 раз в сут., 14 дней Увеличение в 1,2 раза Фосампренавир 700 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней 10 мг однократно Без изменений Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней 40 мг, 7 дней Без изменений Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней 10 мг однократно Без изменений Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней 10 мг, 7 дней Без изменений Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней 20 мг однократно Без изменений Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней 80 мг однократно Без изменений Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней 80 мг однократно Без изменений Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней 80 мг однократно Снижение на 28% Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней 20 мг однократно Снижение на 47% Влияние применения розувастатина на другие препараты Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО. Пероральные контрацептивы / гормонозаместительная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменных концентраций следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и препаратов гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичное действие при использовании

данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов достаточно широко использовалась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась. Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме розувастатина и дигоксина.

Особые указания

Почечные эффекты Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз препарата Мертенил®, в особенности 40 мг, но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время терапии препаратом Мертенил®. Со стороны опорно-двигательного аппарата При применении препарата Мертенил® во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил® и эзетимиб следует применять с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается. Определение креатинфосфокиназы Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок, вызывающих увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении активности КФК до начала терапии более чем в 5 раз выше верхней границы нормы через 5?7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы) терапию препаратом Мертенил® начинать не следует. До начала терапии Препарат 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 см. раздел «Противопоказания»); - собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - возраст старше 65 лет; -

состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»); - одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг см. раздел «Противопоказания»). 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 активность КФК более чем в 5 раз превысила верхнюю границу нормы или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК в 5 раз меньше верхней границы нормы). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Мертенил® или назначении альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии 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. 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 липиднижающих 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 липиднижающих дозах (более 1 г). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). Препарат 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 (см. раздел «С осторожностью»). Печень 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 и через 3 месяца после начала лечения. Если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует прекратить прием препарата или уменьшить принимаемую дозу (см. раздел « Способ применения и дозы»). Частота серьезных 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 препаратом Мертенил®. Особые популяции. Этнические группы В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы по сравнению с данными, полученными среди пациентов ? представителей европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы» и « Фармакокинетика»). Ингибиторы протеаз Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован (см. раздел « Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Лактоза Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Интерстициальное заболевание легких При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами. Сахарный диабет 2-го типа Имеются доказательства того, что статины, как класс, вызывают повышение концентрации глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем могут спровоцировать такой уровень гипергликемии, при котором показано стандартное лечение сахарного диабета. Однако этот риск перевешивается снижением риска развития сосудистых осложнений, поэтому нет причин прекращать лечение статинами. У пациентов, находящихся в группе риска гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия), следует проводить мониторинг клинических и биохимических показателей, в соответствии с национальными рекомендациями.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работу с техникой Исследования по изучению влияния препарата Мертенил® на способность к управлению транспортным средством и использованию технических средств не проводились. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

Условия хранения

от 2# до 30#