ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата:
МЕРТЕНИЛ® (MERTENIL®)

Международное непатентованное название (МНН): розувастатин (rosuvastatin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Действующее вещество:
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: розувастатин кальция 5,2 мг (эквивалентно 5 мг розувастатина);
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: розувастатин кальция 10,4 мг (эквивалентно 10 мг розувастатина);
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: розувастатин кальция 20,8 мг (эквивалентно 20 мг розувастатина).
Вспомогательные вещества:
Лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 12, молочная гидроксиз, кросповидон тип А, магния стеарат.
Состав пленочной оболочки:
Гипромеллоза, Ремаф (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк).

Описание
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг:
Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 5,5 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С33».
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг:
Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 7,0 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С34».
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг:
Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 9,0 мм. На одной стороне таблетки имеется гравировка «С35».

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.
Код АТХ: C10AA07.

Фармакологическое свойство
Фармакодинамика
Механизм действия
Розувастатин представляет собой селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС), и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), предшественников холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является ткань печени. Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП.
Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП и ЛПОНП.
Он также тормозит синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП.
Фармакодинамические эффекты:
Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполипопротеина В (ApoB), ХС-не(ЛПВП),(содержание общего холестерина за вычетом содержания холестерина ЛПВП), ХС/ЛПВП, ТГ/ЛПВП и ХС-ЛПВП/ApoA-I, а также снижает содержание аполипопротеина A-I (ApoA-I) (см. таблицу 1). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-не(ЛПВП)/ХС-ЛПВП и ApoB/ApoA-I, увеличивает уровень аполипопротеина A-I (ApoA-I) (см. таблицу 1). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП.

Таблица 1. Клиническая эффективность розувастатина у больных с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-не(ЛПВП)	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-2	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект может быть достигнут в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90% от максимального возможного эффекта. Обычно максимальный возможный терапевтический эффект достигается через 4 недели и поддерживается при длительном 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 с высоким риском развития сахарного диабета или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.
Розувастатин эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов диабетом или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.
Розувастатин эффективен для лечения пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb по Фредериксону (средний исходный уровень ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л). У 80% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, 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 положительное влияние на изменение параметров, характеризующих содержание липидов, и на достижение цели терапии. В результате титрования доз до 40 мг в сутки (12 недель терапии) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение содержания ХС-ЛПНП составило 22%.
В клиническом исследовании с участием пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение содержания ХС-ЛПНП составило 22%.
В ретроспективном сравнительном исследовании, проведенном на 222 пациентах с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозе 40 мг, среднее снижение содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г в сутки) в отношении повышения содержания ХС-ЛПВП.
В дозировке 40 мг розувастатин в 11,8% случаев обеспечивал достижение ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, в то время как с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в дозе 40 мг/сутки значительно менее 10% пациентов достигали аналогичного снижения содержания ХС-ЛПНП.
В 12-не сегментах, по сравнению с плацебо, по скорости -0,0145 мм/год (95% доверительный интервал [CI]: от -0,0196 до -0,0093), при p<0,0001). Доз 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
У пациентов с высоким уровнем риска заболевания ишемической болезнью сердца (риск по Фрамингему более 20%) при приеме розувастатином отмечалось значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и инфаркта миокарда. Показатель общей смертности не изменился в этой группе риска.

Дети и подростки
В двойном слепом рандомизированном многоцентровом, плацебо-контролируемом, 12-недельном исследовании (N=176, 97 мальчиков и 79 девочек в возрасте 10-17 лет по шкале Таннера II-V стадии, получавших розувастатин в дозах 5, 10 или 20 мг в виде таблеток жевательной формы или плацебо, 37% девочек на ранее через год после менархе) ХС-ЛПНП снижалась на 38,3%, 44,6% и 50,0% при однократном ежедневном приеме розувастатина в дозе 5, 10 или 20 мг соответственно, по сравнению с плацебо (-0,9%) в группе плацебо.
В конце 40-недели последующего титрования доз до максимальной - 20 мг один раз в день - к 40,5% достигнут уровень ХС-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.
Влияния розувастатина на рост, массу тела, ИМТ (индекс массы тела) или половое созревание после 52-недель лечения выявлено не было. Долгосрочные эффекты розувастатина (более 1 года) на половое созревание неизвестны.

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

Распределение: розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л.

Метаболизм: подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является достаточно негрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме, а в меньшей степени, CYP2C19 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основной метаболит - N-десметил, который на 50% менее активен, чем розувастатин. Пятикомпонентные 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 необсорбированный розувастатин), а остающаяся часть выводится в неизмененном виде почками. Период полувыведения (T$_{1/2}$) составляет 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен транспортный 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 нет.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
Возраст и пол: пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с семейной гиперхолестеринемией не отличалась от таковой у здоровых взрослых добровольцев.

Расовая принадлежность: сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация - время») и C$_{max}$ у лиц монголоидной расы (выходцев из Восточной Азии, Испании, Филиппины, Вьетнама и Корейцы) по сравнению с показателем у представителей европеоидной расы, тогда как в ходе анализа фармакокинетики у представителей европеоидной, негроидной расы, латиноамериканцев, сравнительной популяции не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике у представителей европеоидной, негроидной расы, латиноамериканцев.

Почечная недостаточность: у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности изменения концентрации розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила метаболита в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность: у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение экспозиции розувастатина. Однако у 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение системной экспозиции, примерно в 2 раза превышающее аналогичный показатель для пациентов с более низкими баллами по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

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

Дети и подростки: фармакокинетические параметры розувастатина у детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не описаны. Результаты небольшого фармакокинетического исследования розувастатина (с участием 18 детей) показывают, что экспозиция розувастатина у детей не отличается от таковой у взрослых пациентов, также не ожидается больших отклонений фармакокинетических параметров в зависимости от дозы.

Показания к применению
Лечение гиперхолестеринемии
– Первичная гиперхолестеринемия у взрослых, дети и подростки 10 лет и старше (IIa тип по классификации Фредериксона) (гиперхолестеринемия) или смешанная дислипидемия (тип IIb) как дополнение к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
– Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-афереза) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
Для снижения риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений 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 курение, артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания
– повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
– заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
– выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
– миопатия;
– одновременный прием циклоспорина;
– беременность и период грудного вскармливания;
– женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
– непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано пациентам с факторами предрасположенности к развитию миопатии/рабдомиолизу.
Такие факторы включают:
– умеренно выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
– гипотиреоз;
– наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
– миопатическая на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы) или фибратов в анамнезе;
– злоупотребление алкоголем;
– состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
– принадлежность к монголоидной расе;
– одновременный прием фибратов.

С осторожностью
Розувастатин во всех дозах, особенно в дозе 40 мг, следует принимать с осторожностью в следующих случаях: 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 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Мертенил® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.
Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.
Беременность
Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина 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.
Период грудного вскармливания
Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.
Фертильность
Имеются ограниченные данные репродуктивной токсичности (результаты исследований на животных).

Способ применения и дозы
Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода терапии.
Дозы
Доза препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.
Способ применения
Внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой.

Лечение гиперхолестеринемии
Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.
Выбор начальной дозы для пациентов, ранее получавших розувастатин, у каждого конкретного пациента должен быть индивидуальным, с учетом индивидуальных показателей лечения и потенциальной риск возникновения побочных эффектов. При необходимости через 4 недели дозу можно увеличить.
Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при применении меньших доз, титровать дозу до максимальной 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности, у тех с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата при приеме дозы 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста. В начале применения дозы 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
8 и 9 баллов по шкале сердечно-сосудистых событий розувастатин применяется в дозе 20 мг в сутки.

Дети и подростки
Применение розувастатина у детей должно проводиться только специалистом.
Дети и подростки от 10 до 17 лет (мальчики - с вторичными половыми признаками по шкале Таннера II стадии и выше, девочки - не ранее чем через год после первой менструации).
Обычно начальная доза для детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Обычный диапазон доз 5-20 мг внутрь 1 раз в сутки.

Титрация дозы должна проводиться индивидуально в соответствии терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию и учетом переносимости, согласно рекомендациям лечения у детей и подростков. Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг, у детей не изучались.

Дети до 10 лет
Опыт применения розувастатина у детей до 10 лет ограничен. Поэтому Мертенил® не рекомендуется применять у детей до 10 лет.

Пожилые пациенты
Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата 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»). У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности средней степени тяжести применение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью
Повышение 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 Мертенил® противопоказан.

Расовая принадлежность
У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таких пациентов противопоказано.

Генетический полиморфизм
Известно, что определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к увеличению экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). При наличии подобных типов полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Пациенты, предрасположенные к миопатии
Для пациентов, предрасположенных к миопатии, начальная доза препарата составляет 5 мг (см. раздел «Меры предосторожности»).

Сопутствующая терапия
Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Мертенил® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, риск развития рабдомиолиза выше, чем при применении розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ, не вызывающими такого взаимодействия. Следует рассмотреть возможность корректировки дозы розувастатина при одновременной терапии ингибиторами протеазы ВИЧ, а также при одновременной терапии другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме крови, по сравнению с ранее выявленными данными, или ингибиторами протеазы ВИЧ, принимаемыми вместе с