

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## МЕРТЕНІЛ (MERTENIL®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* розувастатин;

1 таблетка містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг або 41,6 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.

### **Фармакотерапевтична група.**

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин.

Код АТС С10А А07.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### Дорослі

- *Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішана дисліпідемія (тип Ів)-* як доповнення до дієтотерапії, коли дієта та інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) виявляються недостатніми.
- *Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія*-як доповнення до дієтотерапії та інших методів ліпідознижувальної терапії (наприклад ЛПНЩ-аферезу) або у випадках, коли така терапія недостатньо ефективна.
- *Профілактика серцево-судинних порушень.* Для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (наприклад вік, артеріальна гіпертензія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), підвищений рівень С-реактивного білка в сироватці крові, паління та наявність у сімейному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця).
- *Лікування атеросклерозу.* З метою уповільнення або відстрочення прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.

##### Діти та підлітки

*Діти та підлітки від 10 до 17 років (хлопчики – стадія ІІ за шкалою Таннера і вище, дівчата – не раніше ніж через рік після першої менструації)*

- Лікування первинної гіперхолестеринемії(тип Іа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаної дисліпідемії(тип Ів) як доповнення до дієти, коли ефективність дієти або інших немедикаментозних методів (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) є недостатньою.

### **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 менше 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності і годування груддю;
- протипоказано 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 менше 60 мл/хв);
  - гіпотиреоз;
  - наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
  - мітоксичність на тлі прийому інших інгібіторів ГМЖоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази) або фібратів в анамнезі;
  - 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»).

### ***Спосіб застосування та дози.***

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіполіпідемічну дієту, якої слід дотримуватись і під час лікування. Дозу препарату потрібно підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, беручи до уваги поточні рекомендації щодо цільових рівнів ліпідів. 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 (див. далі). За необхідності, через 4 тижні дозу можна збільшити до наступної. Оскільки у випадку застосування дози 40 мг побічні реакції виникають частіше, ніж при застосуванні менших доз, титрувати дозу до максимальної 40 мг слід лише для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією та високим серцево-судинним ризиком (зокрема в осіб із сімейною гіперхолестеринемією), у яких не вдалося досягти бажаного результату при застосуванні дози 20 мг і які будуть перебувати під наглядом спеціаліста. На початку застосування дози 40 мг рекомендовано спостереження спеціаліста.

### Профілактика серцево-судинних порушень

Пацієнтам із гіперхолестеринемією необхідно проводити стандартне визначення рівня ліпідів та дотримуватися рекомендацій із дозування для лікування гіперхолестеринемії.

### Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендована початкова доза для пацієнтів віком понад 70 років становить 5 мг. Інша корекція дози залежно від віку не потрібна.

### Застосування дітям

Звичайна доза препарату для дітей та підлітків з гіперхолестеринемією становить 5-20 мг на добу. Для досягнення терапевтичного ефекту дозу необхідно належним чином титрувати. Безпека та ефективність доз, що перевищують 20 мг, у цій популяції не вивчалися.

### Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. 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.

### Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки

Не спостерігалось зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з порушенням функції печінки 7 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю. Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам з показником 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Мертеніл протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки спостерігалось підвищення експозиції розувастатину, тому застосовувати Мертеніл у дозі вище 10 мг цій категорії пацієнтів слід з обережністю.

### Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція препарату. Рекомендована початкова доза для пацієнтів монголоїдної раси становить 5 мг. Застосування дози 40 мг таким пацієнтам протипоказане. Максимальна добова доза становить 20 мг.

### Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до розвитку міопатії. Максимальна добова доза становить 20 мг.

### Генетичний поліморфізм

Відомо, що генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA, порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT та ABCG2 c.421CC, асоціюються з підвищенням експозиції (AUC) розувастатину. Для пацієнтів з генотипами c.521CC або c.421AA максимальна рекомендована добова доза препарату Мертеніл становить 20 мг.

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). При можливості слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування препаратом Мертеніл. В ситуаціях, коли одночасного застосування цих лікарських засобів разом із препаратом Мертеніл уникнути неможливо, необхідно зважити всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу препарату Мертеніл.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай слабо виражені та транзиторні:

- з боку імунної системи реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк
- з боку ендокринної системи цукровий діабет<sup>1</sup>;
- з боку нервової системи: головний біль, запаморочення;
- з боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, біль у животі, панкреатит;
- з боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип та кропив'янка;
- з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія; міопатія (в тому числі міозит) та рабдоміоліз
- загальні розлади: астенія.

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

<sup>1</sup>Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

### Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за допомогою тестової смужки). Зміни вмісту білка у сечі з відсутності чи слідів до «+ +» або більше зареєстровані у пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг та 20 мг, і пацієнтів при застосуванні дози розувастатину 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі з відсутності 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, спостерігалися 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 креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабо вираженим, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (більш як у 5 разів від верхньої межі норми (ВМН)), лікування слід припинити.

#### 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.

#### Вплив на лабораторні показники

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. При застосуванні розувастатину також відмічалось підвищення рівнів  $\text{bAlc}$ . У невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, спостерігались патологічні зміни в аналізах сечі (протеїнурія). Виявлений білок був, як правило, канальцевого походження. У більшості випадків протеїнурія стає менш вираженою або минає спонтанно при продовженні терапії та не свідчить про гостре чи прогресуюче захворювання нирок.

#### Інші ефекти

Відомо, що розувастатин не продемонстрував шкідливого впливу на очні лінзи.

У пацієнтів, що приймали розувастатин, не було виявлено порушень функції кори надниркових залоз.

#### Постмаркетинговий досвід застосування

Окрім вищезазначеного, в постмаркетинговому періоді застосування розувастатину були зареєстровані такі побічні реакції:

- з боку нервової системи: поліневропатія, втрата пам'яті;
- з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, диспное;
- з боку шлунково-кишкового тракту: діарея;
- з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит; підвищення активності печінкових трансаміназ;
- з боку шкіри та підшкірної клітковини: синдром Стівенса – Джонсона;
- з боку кістково-м'язової системи: імуноопосередкована некротична міопатія; артралгія;
- з боку нирок: гематурія;
- загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: набряк;
- з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія;
- з боку крові: тромбоцитопенія.

При застосуванні деяких статинів повідомлялось про такі побічні реакції: депресія; порушення сну, в тому числі безсоння та нічні кошмари; розлади статевої функції; окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо у випадку тривалої терапії захворювання сухожилів, інколи ускладнені їх розривом. Частота випадків рабдоміолізу, серйозних порушень з боку нирок та печінки (переважно підвищений рівень трансаміназ) була більшою при застосуванні дози 40 мг.

#### Діти та підлітки від 10 до 17 років

Профіль безпеки застосування розувастатину у дітей, підлітків та дорослих подібний, хоча відомо, що у дітей та підлітків після вправ чи значних фізичних навантажень частіше відзначали підвищення КФК > 10 ВМН та м'язові симптоми, що згодом минали без переривання лікування. Проте і для дітей, і для дорослих застереження при застосуванні розувастатину однакові.

#### **Передозування.**

Специфічного лікування при передозуванні немає. У разі передозування рекомендується проводити симптоматичне лікування і підтримувальну терапію. Слід контролювати функцію печінки і ступінь активності КФК. Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

#### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Безпечність застосування препарату Мертеніл під час вагітності і годування груддю не вивчалась.

Препарат Мертеніл протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

Жінки дітородного віку під час прийому препарату Мертеніл повинні застосовувати адекватні засоби контрацепції.

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 вагітніє в період застосування препарату, лікування препаратом Мертеніл слід негайно припинити.

### ***Діти.***

Не рекомендовано застосування препарату Мертеніл дітям віком до 10 років.

### ***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 нетривалої. 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 усіх 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, тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротичної 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.

#### Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рівні КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні КФК значно підвищені ( $> 5 \times \text{ВМН}$ ), протягом 5-7 днів необхідно зробити додатковий підтверджений аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень  $> 5 \times \text{ВМН}$ , починати лікування не слід.

#### Перед початком терапії

Мертеніл, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік  $> 70$  років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі;
- 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 КФК ( $> 5 \times \text{ВМН}$ ).

#### 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 КФК. Слід припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені ( $> 5 \times \text{ВМН}$ ) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівень КФК  $\leq 5 \times \text{ВМН}$ ). Якщо симптоми минають і рівень КФК 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 КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

Підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброевої кислоти, в тому числі гемфіброзиллом, циклоспорином, нікотиновою 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 гемфіброзиллом. Сприятливий вплив на рівень ліпідів при одночасному застосуванні препарату Мертеніл із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування препарату Мертеніл в дозі 40 мг та фібратів протипоказано.

Препарат Мертеніл слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії, такими як ниркова недостатність, літній вік, гіпотиреоз, або у ситуаціях, коли може збільшитися концентрація розувастатину в плазмі.

Препарат Мертеніл не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на фоні рабдоміолізу (такими як сепсис, артеріальна гіпотензія, обширне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; 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 захворювання печінки в анамнезі.

Функціональні печінкові тести необхідно провести перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. 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.

#### Раса

У відомих дослідженнях фармакокінетики спостерігалось зростання системної концентрації розувастатину у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з показниками у європейців.

#### Інгібітори протеази

Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується.

#### Непереносимість лактози

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

#### Інтерстиціальне захворювання легень

Поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії. До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втом, втрата маси тіла та лихоманка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно припинити.

#### Цукровий діабет

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.

### 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 шкалою Танера у дітей віком 10-17 років оцінювався лише протягом одного року.

### ***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 на підставі відомих фармакодинамічних властивостей можна припустити, що розувастатин, ймовірно, не впливає на здатність керувати автотранспортом. Разом з тим, при управлінні транспортним засобом або іншими механізмами необхідно враховувати, що під час лікування може виникати запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Є дані про те, що розувастатин не має клінічно значущої взаємодії (як субстрат, інгібітор чи індуктор) з ізоферментами системи цитохрому P450. Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та рефлюксного переносника BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину в плазмі та збільшення ризику міопатії (див. Таблицю 1).

Таблиця 1. Вплив на системну експозицію розувастатину (AUC; в порядку зниження) лікарських засобів, що застосовуються одночасно (за даними опублікованих 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 ↑
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	2,1 разу ↑
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	1,9 разу ↑
Елтромбопаг 75 мг один раз на добу, 10 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 або 80 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	28% ↓

Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, разова доза	47% ↓
---------------------------------------	--------------------	-------

У випадках, коли необхідно застосовувати Мертеніл разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози препарату Мертеніл слід коригувати. Слід починати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза препарату Мертеніл повинна бути скоригована таким чином, щоб очікувана системна експозиція розувастатину не була вище тієї, що спостерігається при прийомі добової дози препарату Мертеніл 40 мг при відсутності взаємодії між лікарськими засобами, наприклад: доза 5 мг препарату Мертеніл при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції в 7,1 разу), доза 10 мг препарату Мертеніл при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення в 3,1 разу), та доза 20 мг препарату Мертеніл при одночасному застосуванні з гемфіброзілом (збільшення в 1,9 разу).

#### Антациди

Одночасне застосування розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

#### Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти

Хоча не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзіл, фенофібрат та інші фіброеві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, підвищують ризик міопатії при одночасному застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

#### Циклоспорин

Одночасне застосування розувастатину і циклоспорину не впливає на плазмові концентрації циклоспорину.

#### 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 відношення (МНВ). Після відміни розувастатину або зменшення дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ. У пацієнтів, які застосовують антагоністи вітаміну К, рекомендовано контролювати МНВ як на початку лікування препаратом Мертеніл, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.

#### Гемфіброзіл та інші гіполіпідемічні препарати

Значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзіл, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах ( $\geq 1$  г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при їх застосуванні як монотерапії. Доза препарату Мертеніл 40 мг протипоказана при одночасному застосуванні з фібратами. Лікування препаратом Мертеніл у таких випадках слід також починати з дози 5 мг.

#### Езетиміб

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та езетимібу не впливало на значення AUC або  $C_{max}$  будь-якого з препаратів. Однак фармакодинамічної взаємодії між розувастатином та езетимібом, яка може призвести до побічних ефектів, виключити не можна.

#### Еритроміцин

Відомо, що 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.

#### Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Підвищення плазмових рівнів 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

Розувастатин одночасно застосовувався з антигіпертензивними, антидіабетичними засобами і гормонозамісною терапією без клінічно значущих небажаних взаємодій.

### 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.

## **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 печінкових рецепторів ХС-ЛПНЩ на поверхні клітин, 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 внутрішнього 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 P450. CYP2C9 є основним ізоферментом, який бере участь у метаболізмі, тоді як ізоферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 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 вигляді через кишечник (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин), а частина, що залишилася, виводиться у незміненому вигляді нирками. Приблизно 5 % виділяється з сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення з 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.

**Етнічні групи.** 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 індуців було відзначено перевищення приблизно в 1,3 рази 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 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 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 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 OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з поліморфізмом генів SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. Індивідуальний поліморфізм SLCO1B1 с.521 CC та ABCG2 с.421 AA пов'язані з відповідним збільшенням експозиції розувастатину (AUC) приблизно в 1,7 та 2,4 рази порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521 TT або ABCG2.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **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».

Мертеніл, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг білі або майже білі, довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою; коротший діаметр – приблизно 8 мм, довший діаметр – приблизно 15,5 мм. З одного боку таблетки є гравіювання «С36».

**Термін придатності.** 2 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.** Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

**Виробник.** ЗАТ «ГЕДЕОН РІХТЕР-РУС», Російська Федерація

**Місцезнаходження.** 140342, Російська Федерація Московська область, Єгор'євський район, селище Шувое, вул. Лесная, 40.