

## **Склад**

*діючі речовини:* rosuvastatin, acetylsalicylic acid;

1 капсула по 5 мг/100 мг містить дві таблетки:

- 1 таблетку розувастатину 5 мг (у вигляді розувастатину кальцію 5,2 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг;

1 капсула по 10 мг/100 мг містить дві таблетки:

- 1 таблетку розувастатину 10 мг (у вигляді розувастатину кальцію 10,4 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг;

1 капсула по 20 мг/100 мг містить три таблетки:

- 2 таблетки розувастатину 10 мг кожна (у вигляді розувастатину кальцію 10,4 мг кожна, що разом містять 20 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію 20,8 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг;

*допоміжні речовини:*

*для таблетки розувастатину, вкритої плівковим покриттям:* лактоза моногідрат (тип 100), целюлоза мікрокристалічна (тип 102), целюлоза мікрокристалічна (тип 112), магнію оксид важкий, кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (тип 50);

*плівкове покриття:* полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид, тальк, заліза оксид жовтий, лецитин (соя), заліза оксид червоний, ксантанова камедь, заліза оксид чорний;

*для таблетки ацетилсаліцилової кислоти:* целюлоза мікрокристалічна (тип 102), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, стеаринова кислота;

*капсула тверда:* желатин, титану діоксид, індигодин-FD&C синій 2, заліза оксид жовтий.

## **Лікарська форма**

Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

### *Капсули по 5 мг/100 мг:*

тверді желатинові капсули, розмір № 2; кришка: непрозора, темно-зеленого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору.

Кожна капсула містить дві таблетки:

- таблетка розувастатину 5 мг: таблетка круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкрита плівковою оболонкою коричневого кольору;
- таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

### *Капсули по 10 мг/100 мг:*

тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, світло-зеленого кольору, з надписом чорного кольору «RSV 10»; корпус: непрозорий, білого кольору, з надписом чорного кольору «ASA 100».

Кожна капсула містить дві таблетки:

- таблетка розувастатину 10 мг: таблетка круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкрита плівковою оболонкою коричневого кольору;
- таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

### *Капсули по 20 мг/100 мг:*

тверді желатинові капсули, розмір № 0; кришка: непрозора, зеленого кольору, з надписом чорного кольору «RSV 20»; корпус: непрозорий, білого кольору, з надписом чорного кольору «ASA 100».

Кожна капсула містить три таблетки:

- дві таблетки розувастатину 20 мг разом (по 10 мг кожна): таблетки круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричневого кольору;
- таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази, інші комбінації. Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота. Код АТХ С10ВХ05

## **Фармакологічні властивості**

## Фармакодинаміка.

### Розувастатин.

Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А у мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка – орган-мішень для зменшення рівня холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Лікарський засіб знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він також зменшує рівень аліпопротеїну В (апоВ), ХС-не ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аліпопротеїну А-1 (апоА-І) – відповідні дані зазначені у таблиці 1.

Лікарський засіб також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-не ЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення апоВ/апоА-І.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу Іа та Іб

(відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-не ЛПВЩ	апоВ
Плацебо	13	• 7	-5	3	• 3	-7	• 3
5	17	• 45	• 33	13	• 35	• 44	• 38
10	17	• 52	• 36	14	• 10	• 48	• 42
20	17	• 55	• 40	8	• 23	• 51	• 46

40	18	• 63	• 46	10	• 28	• 60	• 54
----	----	------	------	----	------	------	------

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту - через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі.

#### Ацетилсаліцилова кислота.

Антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти (АСК) обумовлений блокуванням синтезу тромбоксану  $A_2$  у тромбоцитах (простагландину, який стимулює агрегацію тромбоцитів і викликає звуження судин). Оскільки абсорбуються навіть невеликі дози АСК, усі циркулюючі тромбоцити на шляху від шлунково-кишкового тракту до печінки необоротно пригнічуються у передпечінкових мезентеліальних кров'яних судинах.

Ефект стійкий і зазвичай триває протягом усього 8-денного життя тромбоцитів.

Водночас, концентрації АСК під час постгепатичної циркуляції лише незначно пригнічують циклооксигеназу ендотелію, що відповідає за синтез простагландину (простагландину, який пригнічує агрегацію тромбоцитів, але має судинорозширювальну дію). Ця дія є тимчасовою. Функція тромбоцитів, що відповідає за гемостаз, значно не змінюється.

Після виведення АСК з крові, зародкові ендотеліальні клітини повторно синтезують простагландин. Як результат, разова, низька добова доза АСК (< 100 мг/день) пригнічує тромбоксан  $A_2$  у тромбоцитах, не впливаючи суттєво на синтез простагландину.

#### *Фармакокінетика.*

##### Розувастатин.

*Всмоктування.* Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

*Розподіл.* Розувастатин значним чином захоплюється печінкою, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Близько 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

*Метаболізм.* Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать,

що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

*Виведення.* Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому стані з калом (разом всмоктана та невсмоктана діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незміненій формі. Період напіввиведення із плазми становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення кліренсу лікарського засобу із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації – 21,7 %). Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

*Лінійність.* Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При багаторазовому щоденному застосуванні параметри фармакокінетики не змінюються.

#### Особливі групи пацієнтів.

*Вік та стать.* Не спостерігалось клінічного значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до фармакокінетики у дорослих добровольців.

*Раса.* Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення AUC та  $C_{\max}$  приблизно вдвічі вищі, ніж у європейців; у індійців медіанні значення AUC та  $C_{\max}$  підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеїдної та негроїдної рас.

*Порушення функції нирок.* У дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту у осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У осіб із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, були

приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

*Порушення функції печінки.* У дослідженні хворих із різним ступенем порушення печінкових функцій ознак підвищеної експозиції розувастатину не було виявлено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 7 або менше балів за шкалою Чайлда-П'ю. Однак у двох пацієнтів, які набрали 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю, системна експозиція була щонайменше вдвічі вищою, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтами, стан яких оцінюється більше ніж у 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю, відсутній.

*Генетичний поліморфізм.* Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі розувастатину, відбувається за участю транспортних білків OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів із генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеної експозиції розувастатину. При окремих формах поліморфізму SLCO1B1 с.521СС та ABCG2 с.421АА експозиція розувастатину (AUC) підвищена порівняно із генотипами SLCO1B1 с.521ТТ або ABCG2 с.421СС. Спеціальне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам із таким поліморфізмом рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу.

#### Ацетилсаліцилова кислота.

*Всмоктування.* Після прийому всередину АСК швидко всмоктується зі проксимальної частини тонкого кишківника, однак, під час процесу всмоктування значна частина дози гідролізується у стінці шлунка. Пік концентрації в плазмі крові настає через 0,5–2 години. Прийом їжі знижує швидкість, але не ступінь всмоктування АСК. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт – кислоту саліцилову.

*Розподіл.* Об'єм розподілу АСК складає приблизно 0,20 л/кг маси тіла. Саліцилова кислота зв'язується з білками плазми крові на 90 % (в першу чергу з альбуміном).

Саліцилова кислота повільно проникає у синовій та суглобову рідину, проникає крізь плаценту та виділяється у грудне молоко.

*Метаболізм.* Саліцилова кислота, що формується під час гідролізу з АСК, має короткий період напіввиведення, який становить приблизно 15–20 хвилин.

Саліцилова кислота далі перетворюється в кон'югати гліцину і глюкуронової кислоти, а також невелика частина оксидується у гентизинову кислоту.

При більш високих терапевтичних дозах метаболічний потенціал саліцилової кислоти підвищується, і фармакокінетика стає нелінійною. Це збільшує видимий

період напіввиведення саліцилової кислоти з кількох годин приблизно до 24 годин.

*Виведення.* АСК майже повністю виводиться нирками у формі саліцилової кислоти (близько 10 %), саліцилсечової кислоти (близько 75 %) та кон'югатів саліцилсечової кислоти (близько 10 %). Канальцева реабсорбція саліцилової кислоти залежить від рН. Якщо сеча лужна, відсоток незміненої саліцилової кислоти в виділеній сечі може збільшитися приблизно з 10 % до 80 %.

#### Доклінічні дані.

Доклінічний профіль безпеки АСК добре задокументований. У ході досліджень на тваринах саліцилати спричиняли пошкодження нирок без жодних інших органічних уражень. АСК була достатньо досліджена щодо мутагенності та канцерогенності; релевантних доказів мутагенних або карциногенних властивостей не виявлено. Саліцилати чинили ембріотоксичний та тератогенний вплив у дослідженнях на різних видах тварин (наприклад, серцеві та кісткові мальформації, гастрошизис).

Повідомлялося про випадки розладів імплантації, ембріотоксичний та фетотоксичний вплив та вплив на здатність до навчання дитини після пренатальної дії саліцилатів.

#### **Показання**

Лікарський засіб призначений для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у дорослих пацієнтів, стан яких адекватно контролюється при застосуванні розувастатину і ацетилсаліцилової кислоти у дозах, рівних дозам даної комбінації.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

##### Розувастатин.

*Вплив супутніх препаратів на розувастатин.*

*Інгібітори транспортних білків.* Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, зокрема печінкового транспортера захоплення ОАТР1В1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу АспіРоза<sup>®</sup> із препаратами, що пригнічують ці транспортні білки, може спричинити підвищення концентрацій розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», таблицю 2).

*Циклоспорин.* У період супутнього застосування значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які одночасно застосовують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування не впливало на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

*Інгібітори протеази.* Хоча точний механізм взаємодії невідомий, супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати AUC розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та  $C_{max}$  розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози лікарського засобу, зважаючи на очікуване зростання AUC розувастатину (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», таблицю 2).

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

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати, ліпідознижувальні препарати ( $\geq 1$  г/добу) та ніацин (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам слід починати терапію з дози 5 мг.

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

*Антацидні лікарські засоби.* Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після



прийому розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

*Еритроміцин.* Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а  $C_{max}$  – на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

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

*Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2).*

При необхідності застосування лікарського засобу АспіРоза<sup>®</sup> з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозицію розувастатину, дозу лікарського засобу потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, слід починати застосувати лікарський засіб АспіРоза<sup>®</sup> з дози 5 мг/100 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу лікарського засобу АспіРоза<sup>®</sup> слід скоригувати так, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із лікарським засобом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Змінення експозиції розувастатину
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг одноразова доза	↑ 7,4 раз
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 раз

Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раз
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раз
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раз
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу/дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раз
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раз
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раз
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раз
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 раз
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раз
Елтромбопаг 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раз
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раз
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раз
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Невідомо	↑ 1,4 раз
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раз
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раз
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

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

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

\*\* Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці наведено найбільш значуще співвідношення.

*Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби.*

*Антагоністи вітаміну К.* Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування лікарського засобу АспіРоза<sup>®</sup> або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад, *варфарин* або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування лікарського засобу або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках рекомендується належний моніторинг показників МНС як на початку лікування розувастатином, так і після припинення або при подальшій зміні його дозування.

*Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ).* Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АУС етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів в плазмі крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно застосовували розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінками в рамках клінічних досліджень і добре переносилася.

*Інші лікарські засоби.*

*Дигоксин.* За даними спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

*Фузидова кислота.* Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик міопатії, у т. ч. з рабдоміолізом, може бути збільшений внаслідок супутнього застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний, або і те й інше) поки не з'ясований. Були повідомлення про рабдоміоліз (зокрема деякі летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Пацієнтам, для яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування АспіРозою<sup>®</sup> слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою (також див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота.

Застосування декількох інгібіторів агрегації тромбоцитів, таких як АСК, НПЗЗ, тиклопідин, клопідогрель, тірофібан, ептіфібатид, збільшує ризик кровотечі, як і їх поєднання з гепарином та його похідними (гірудин, фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами та тромболітичними препаратами. Клінічні та біологічні параметри гемостазу слід регулярно контролювати у пацієнтів, для яких планується тромболітична терапія.

### *Протипоказані комбінації.*

У разі застосування АСК з *метотрексатом* в дозах 15 мг/тиждень і більше підвищується гематологічна токсичність метотрексату (внаслідок зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми) (див. розділ «Протипоказання»).

### *Комбінації, які не рекомендуються.*

- ;*Урикозуричні засоби* (наприклад, *бензбромарон*, *пробенецид*, *сульфінпіразон*): з огляду на зниження ефективності внаслідок конкурентної дії на виведення сечової кислоти через ниркові канальці одночасне застосування АСК з урикозуричними препаратами не рекомендується.
- У разі одночасного застосування з АСК відбувається підвищення рівнів *фенітоїну* і *вальпроату* у плазмі крові. При одночасному застосуванні з *вальпроєвою кислотою* АСК витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми, знижуючи метаболізм останньої. Внаслідок цього плазмові рівні *вальпроату* підвищуються, що призводить до збільшення частоти розвитку побічних реакцій з появою ознак інтоксикації, таких як тремор, ністагм, атаксія та зміни особистості.
- Можуть розвинутися фармакодинамічні взаємодії між *селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну* та АСК, що підвищує ризик розвитку кровотечі внаслідок синергічного впливу.
- У разі одночасного застосування з АСК відбувається підвищення концентрації в плазмі *дигоксину* внаслідок зниження ниркової екскреції.
- У разі одночасного застосування з АСК *антидіабетичних засобів* (наприклад *інсулін*, *сульфонілсечовина*) можливе зниження рівня цукру в крові.

### *Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.*

- ;*Діуретичні засоби* у комбінації з високими дозами АСК: зниження дії діуретичних засобів. Є ризик гострої ниркової недостатності через зменшення швидкості клубочкової фільтрації, як наслідок зниження синтезу простагландинів у нирках. Зниження ефективності може бути викликане *антагоністами альдостерону* (*спіронолактон* і *канреноат калію*) або *петльовими діуретиками* (наприклад, *фуросемідом*). На початку лікування пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини; слід контролювати функцію нирок.
- ;*Системні глюкокортикостероїди*: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч. Зниження рівня саліцилатів у крові під час терапії кортикостероїдами, ризик передозування саліцилатами після припинення

терапії глюкокортикостероїдами.

- ;*Метотрексат* у дозах менше 15 мг/тиждень: супутнє застосування метотрексату та АСК підвищує гематологічну токсичність метотрексату за рахунок зменшення ниркового кліренсу метотрексату ацетилсаліциловою кислотою. Протягом перших тижнів використання комбінованої терапії слід контролювати тижневий аналіз крові. Слід проводити ретельний моніторинг у разі навіть легкої ниркової дисфункції, а також у пацієнтів літнього віку.
- ;*Гепарин*: у пацієнтів, які одночасно приймають АСК та гепарин у терапевтичних дозах, а також у пацієнтів літнього віку підвищується ризик кровотечі. При сумісному застосуванні слід ретельно контролювати міжнародне нормалізоване співвідношення, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) та/або час кровотечі.

*Комбінації, щодо яких є застереження.*

- ;*Інші антикоагулянти (похідні кумарину, профілактичні дози гепарину), інші антиагреганти та інші тромболітичні препарати*: підвищений ризик кровотечі.
- ;*НПЗЗ*: підвищений ризик пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту, виникнення кровотечі та пролонгація часу кровотечі.
- Одночасне застосування з НПЗЗ, такими як *ібупрофен* або *напроксен*, може послаблювати необоротне інгібування тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Лікування ібупрофеном або напроксом пацієнтів з ризиком кардіоваскулярних захворювань може обмежувати кардіопротекторну дію АСК (див. розділ «Особливості застосування»).
- ;*Метамізол* може зменшувати дію ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному їх прийомі. Тому метамізол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають низьку дозу ацетилсаліцилової кислоти для кардіопротекції.
- ;*Антациди* можуть збільшити виведення АСК нирками, роблячи сечу лужною.
- ;*Алкоголь*: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч, пролонгація часу кровотечі.
- ;*Антигіпертензивні засоби (інгібітори АПФ та β-блокатори)*: у разі одночасного застосування АспіРози<sup>®</sup> та зазначених лікарських засобів рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск у пацієнта та коригувати дозу за необхідності.
- Посилення дії *барбітуратів, літію, сульфонамідів та трийодтироніну*.
- Подовження періоду напіввиведення з плазми крові *пеніциліну*.

## **Передозування**

### Розувастатин.

На сьогоднішній день досвід лікування передозування розувастатину обмежений; специфічного лікування немає, терапія симптоматична.

Потрібно контролювати функції печінки та рівні КФК. Гемодіаліз неефективний.

### Ацетилсаліцилова кислота.

Передозування малоімовірно через низький вміст АСК у АспіРозі®. Однак інтоксикація (випадкове передозування) у зовсім маленьких дітей або терапевтичне передозування у літніх людей при помірній інтоксикації можуть проявлятися так: запаморочення, головний біль, шум у вухах та порушення слуху, сплутаність свідомості та шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота та біль у шлунку).

Тяжка інтоксикація АСК може мати загрозливий для життя характер: виникають серйозні порушення кислотно-лужної рівноваги та гіпервентиляція, які призводять до респіраторного алкалозу. Дихальний ацидоз виникає внаслідок пригнічення дихального центру, окрім цього метаболічний ацидоз виникає в результаті присутності саліцилатів у крові.

Також можуть бути такі прояви як: гіпертермія, підвищене потовиділення, можливе зневоднення, неспокій, судоми, галюцинації та гіпоглікемія. Пригнічення нервової системи може призвести до коми, серцево-судинного колапсу та зупинки дихання.

Симптоми хронічного отруєння саліцилатами є неспецифічними (наприклад, тиніт, головний біль, дратівливість, посилене потовиділення, гіпервентиляція) і тому можуть залишитися без уваги.

Симптоми тяжкого отруєння можуть розвиватися гостро або повільно, наприклад протягом 12-24 годин після застосування. Після перорального застосування дози АСК до 150 мг/кг маси тіла можливий розвиток інтоксикації середнього ступеня, а при застосуванні дози > 300 мг/кг маси тіла – тяжкого ступеня.

Абсорбція АСК може уповільнюватися у зв'язку із затримкою шлункового вивільнення чи формуванням конкрементів у шлунку.

Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі. Необхідно проводити газовий аналіз артеріальної крові (ГААК), оскільки терапія базується не на рівнях саліцилатів у крові, а на клінічних симптомах та

ГААК.

*Терапія.*

Через загрозові для життя стани внаслідок тяжкої інтоксикації слід негайно вжити усіх необхідних запобіжних заходів: негайна госпіталізація, профілактика або зниження ресорбції шляхом вживання відповідних доз активованого вугілля протягом перших 4 годин (10-кратна кількість активованого вугілля відносно маси АСК); у разі тяжкої інтоксикації – промивання шлунка або гастроскопічне видалення таблеток.

Відповідний контроль та корекція електролітів. Застосування глюкози, бікарбонату натрію на ранніх стадіях для корекції ацидозу і для прискорення виведення (рН сечі > 8), покращення діурезу, охолодження на фоні гіпертермії, бензодіазепін при судомах.

Можливий гемодіаліз у разі тяжкої інтоксикації (виведення АСК).

Описані випадки декомпенсації, що призводили до летального наслідку після інтубації. Тому, якщо можливо, інтубацію слід проводити після початку алкалінізації, мінімізувати час апное та спостерігати за підтриманням гіпервентиляції.

### ***Побічні реакції.***

Всі побічні реакції приведено за системами органів та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

#### Побічні реакції, пов'язані з розувастатином:

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

*З боку органів зору:* частота невідома: очна міастенія.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко: тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* рідко: реакції гіперчутливості, зокрема ангіоневротичний набряк.

*З боку ендокринної системи:* часто: цукровий діабет<sup>1</sup>.

*З боку психіки:* частота невідома: депресія.

*З боку нервової системи:* часто: головний біль, запаморочення; рідкісні: поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома: периферична невропатія, розлади сну (зокрема безсоння та нічні кошмари), міастенія гравіс.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* частота невідома: кашель, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто: запор, нудота, абдомінальний біль; рідко: панкреатит; частота невідома: діарея.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ; рідкісні: жовтяниця, гепатит<sup>4, 5</sup>.

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

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто: міалгія; рідко: міопатія (зокрема міозит), рабдоміоліз<sup>5</sup>, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів; рідкісні: артралгія; частота невідома: порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротична міопатія<sup>3</sup>.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідкісні: гематурія<sup>2, 5</sup>.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* рідкісні: гінекомастія.

*Загальні розлади:* часто: астенія; частота невідома: набряк.

#### Побічні реакції, пов'язані з ацетилсаліциловою кислотою:

У пацієнтів із тяжкими формами недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази при застосуванні АСК спостерігалися гемоліз та гемолітична анемія.

Через антиагрегаційний вплив АСК підвищується ризик кровотечі.

Спостерігалися кровотечі, такі як періопераційні кровотечі, гематоми, носові кровотечі, урогенітальні кровотечі, кровотечі з ясен.

Рідко або дуже рідко спостерігалися серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний інсульт, особливо у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або у разі одночасного застосування антикоагулянтів, що в окремих випадках може загрожувати життю.

*З боку крові та лімфатичної системи:* часто: подовження часу кровотечі; рідко: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, лейкопенія, апластична анемія, залізодефіцитна анемія<sup>6</sup>.



*З боку імунної системи:* нечасто: астма; рідко: реакції гіперчутливості, такі як еритематозні/екзематозні шкірні реакції, кропив'янка, риніт, закладеність носа, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, зниження артеріального тиску до стану шоку; рідкісні: шкірні реакції тяжкого ступеня, включаючи ексудативну мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз<sup>8</sup>.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* рідкісні: гіпоглікемія, порушення кислотно-лужної рівноваги; частота невідома: напади подагри.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* рідко: тиніт, порушення слуху.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто: риніт, задишка; рідко: бронхоспазм, напади астми.

*З боку нервової системи:* рідко: головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто: мікрокровотечі<sup>6</sup> (70 %), шлункові симптоми (печія, нудота, блювання, біль у животі), діарея; нечасто: диспепсія, запалення в шлунково-кишковому тракті, шлунково-кишкові кровотечі<sup>6</sup>, шлунково-кишкові виразки, що у дуже рідких випадках можуть призвести до перфорації<sup>7</sup>.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* рідко: печінкова дисфункція; рідкісні: підвищення рівня трансаміназ, синдром Рея.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідко: порушення функції нирок; повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності.

*З боку органів зору:* рідко: порушення зору.

<sup>1</sup> Частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

<sup>2</sup> Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу тест-смужками, переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у  $< 1$  % пацієнтів періодично в ході застосування розувастатину в дозах 10 та 20 мг і у приблизно у 3 % - при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення +

спостерігалось при дозі 20 мг. В більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень, частота її мала.

<sup>3</sup> Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит), зрідка – рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, але частіше при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів КФК; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup> Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

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

<sup>5</sup> Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні дози розувастатину 40 мг.

<sup>6</sup> Геморагії можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії/залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіперперфузія.

Залізодефіцитна анемія через приховану шлунково-кишкову втрату крові може виникнути після тривалого прийому 100 мг АСК.

<sup>7</sup> Шлунково-кишкові розлади, такі як загальні прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль; в окремих випадках – запалення

шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами.

<sup>8</sup> Реакції підвищеної чутливості з відповідними лабораторними та клінічними проявами включають астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, набряк, свербіж, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### **Термін придатності**

3 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка**

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці.

#### **Побічні ефекти**

Всі побічні реакції приведено за системами органів та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Побічні реакції, пов'язані з розувастатином:

Небажані явища, що відзначаються при застосуванні розувастатину, зазвичай легкі та тимчасові.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко: тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* рідко: реакції гіперчутливості, зокрема ангіоневротичний набряк.

*З боку ендокринної системи:* часто: цукровий діабет<sup>1</sup>.

*З боку психіки:* частота невідома: депресія.

*З боку нервової системи:* часто: головний біль, запаморочення; рідкісні: поліневропатія, втрата пам'яті; частота невідома: периферична невропатія, розлади сну (зокрема безсоння та нічні кошмари).

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* частота невідома: кашель, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто: запор, нудота, абдомінальний біль; рідко: панкреатит; частота невідома: діарея.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ; рідкісні: жовтяниця, гепатит<sup>4, 5</sup>.

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

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто: міалгія; рідко: міопатія (зокрема міозит), рабдоміоліз<sup>5</sup>, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів; рідкісні: артралгія; частота невідома: порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротична міопатія<sup>3</sup>.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідкісні: гематурія<sup>2, 5</sup>.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* рідкісні: гінекомастія.

*Загальні розлади:* часто: астенія; частота невідома: набряк.

Побічні реакції, пов'язані з ацетилсаліциловою кислотою:

У пацієнтів із тяжкими формами недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази при застосуванні АСК спостерігалися гемоліз та гемолітична анемія.

Через антиагрегаційний вплив АСК підвищується ризик кровотечі.

Спостерігалися кровотечі, такі як періопераційні кровотечі, гематоми, носові кровотечі, урогенітальні кровотечі, кровотечі з ясен.

Рідко або дуже рідко спостерігалися серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний інсульт, особливо у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або у разі одночасного застосування антикоагулянтів, що в окремих випадках може загрожувати життю.

*З боку крові та лімфатичної системи:* часто: подовження часу кровотечі; рідко: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, лейкопенія, апластична анемія, залізодефіцитна анемія<sup>6</sup>.

*З боку імунної системи:* нечасто: астма; рідко: реакції гіперчутливості, такі як еритематозні/екзематозні шкірні реакції, кропив'янка, риніт, закладеність носа, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, зниження артеріального тиску до стану шоку; рідкісні: шкірні реакції тяжкого ступеня, включаючи ексудативну мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз<sup>8</sup>.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* рідкісні: гіпоглікемія, порушення кислотно-лужної рівноваги; частота невідома: напади подагри.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* рідко: тиніт, порушення слуху.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто: риніт, задишка; рідко: бронхоспазм, напади астми.

*З боку нервової системи:* рідко: головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто: мікрокровотечі<sup>6</sup> (70 %), шлункові симптоми (печія, нудота, блювання, біль у животі), діарея; нечасто: диспепсія, запалення в шлунково-кишковому тракті, шлунково-кишкові кровотечі<sup>6</sup>, шлунково-кишкові виразки, що у дуже рідких випадках можуть призвести до перфорації<sup>7</sup>.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* рідко: печінкова дисфункція; рідкісні: підвищення рівня трансаміназ, синдром Рея.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* рідко: порушення функції нирок; повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності.

*З боку органів зору:* рідко: порушення зору.

<sup>1</sup> Частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

<sup>2</sup> Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу тест-смужками, переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення ++ або більше спостерігалися у  $< 1$  % пацієнтів періодично в ході застосування розувастатину в дозах 10 та 20 мг і у приблизно у 3 % – при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалася при дозі 20 мг. В більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень, частота її мала.

<sup>3</sup> Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (зокрема міозит), зрідка – рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, але частіше при дозах  $> 20$  мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КФК; в більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені ( $> 5 \times$  ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup> Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

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

<sup>5</sup> Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні дози розувастатину 40 мг.

<sup>6</sup> Геморагії можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії/залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіперперфузія.

Залізодефіцитна анемія через приховану шлунково-кишкову втрату крові може виникнути після тривалого прийому 100 мг АСК.

<sup>7</sup> Шлунково-кишкові розлади, такі як загальні прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль; в окремих випадках – запалення шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами.

<sup>8</sup> Реакції підвищеної чутливості з відповідними лабораторними та клінічними проявами включають астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, набряк, свербіж, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом.

#### **Виробник**

Адамед Фарма С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Маршала Юзефа Пілсудського 5, Паб'яніце, 95-200, Польща.