

## **Склад**

*діючі речовини:* розувастатин, ацетилсаліцилова кислота;

1 капсула по 5 мг/100 мг містить 5,20 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 5,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової;

1 капсула по 10 мг/100 мг містить 10,40 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 10,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової;

1 капсула по 20 мг/100 мг містить 20,80 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 20,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової;

*допоміжні речовини:*

таблетки розувастатину: лактоза, моногідрат (тип 100); целюлоза мікрокристалічна (тип 102); целюлоза мікрокристалічна (тип 112); магнію оксид важкий; кросповідон (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка: спирт полівініловий - частково гідролізований, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172), лецитин, заліза оксид червоний (E 172), ксантанова камедь, заліза оксид чорний (E 172);

таблетки кислоти ацетилсаліцилової: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова (тип 50);

капсула: корпус: желатин, титану діоксид (E 171); кришечка: желатин, титану діоксид (E 171), індигодин FD&C Blue 2 (E 132), заліза оксид жовтий (E 172);

чорнило (для капсул по 10 мг/100 мг та по 20 мг/100 мг): шелак (E 904), спирт дегідратований, бутиловий спирт, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь (E 1520), аміаку розчин концентрований (E 527), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525), вода очищена.

## **Лікарська форма**

капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості.*

*Капсули по 5 мг/100 мг:* тверді желатинові капсули розміром № 2, кришечка: непрозора темно-зеленого кольору, корпус: непрозорий білого кольору. Вміст капсули: одна таблетка кислоти ацетилсаліцилової овальної форми, двоопукла, білого або майже білого кольору та одна таблетка розувастатину круглої форми,

двоопукла, вкрита оболонкою, коричневого кольору.

*Капсули по 10 мг/100 мг:* тверді желатинові капсули розміром № 1, кришечка: непрозора світло-зеленого кольору, з чорним написом «RSV 10», корпус: непрозорий білого кольору, з чорним написом «ASA 100». Вміст капсули: одна таблетка кислоти ацетилсаліцилової овальної форми, двоопукла, білого або майже білого кольору та одна таблетка розувастатину круглої форми, двоопукла, вкрита оболонкою, коричневого кольору.

*Капсули по 20 мг/100 мг:* тверді желатинові капсули розміром № 0, кришечка: непрозора зеленого кольору, з чорним написом «RSV 20», корпус: непрозорий білого кольору, з чорним написом «ASA 100». Вміст капсули: одна таблетка кислоти ацетилсаліцилової овальної форми, двоопукла, білого або майже білого кольору та дві таблетки розувастатину круглої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою коричневого 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 на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівнів холестерину.

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

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), а також підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Він також знижує рівень

апопротеїну В (АпоВ), холестерину не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ), холестерину ЛПДНЩ (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів ЛПДНЩ, а також підвищує рівень апопротеїну А-І (АпоА-І). Також розувастатин знижує співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, загальний ХС / ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ і АпоВ/АпоА-І.

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

Ацетилсаліцилова кислота необоротно пригнічує агрегацію тромбоцитів. Цей ефект на тромбоцити обумовлений ацетилюванням циклооксигенази. Це необоротно пригнічує синтез тромбоксану  $A_2$  (простагландину, що стимулює агрегацію тромбоцитів і має судинозвужувальну дію) у тромбоцитах. Цей ефект постійний і зазвичай триває протягом усього 8-денного періоду життя тромбоцитів.

Як не дивно, але ацетилсаліцилова кислота також пригнічує синтез простагландину (простагландину, що інгібує агрегацію тромбоцитів, але має судинорозширювальний ефект) в ендотеліальних клітинах кровоносних судин. Цей ефект має тимчасовий характер.

Після виведення ацетилсаліцилової кислоти з крові ядровмісні ендотеліальні клітини знову починають синтезувати простагландин.

Як наслідок, однократна низька добова доза ацетилсаліцилової кислоти (< 100 мг/добу) спричиняє інгібування тромбоксану  $A_2$  у тромбоцитах за відсутності значного впливу на синтез простагландину.

### Пацієнти дитячого віку

Європейське агентство лікарських засобів відкликло зобов'язання надати результати досліджень застосування комбінації розувастатин / ацетилсаліцилова кислота у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку за затвердженим показанням (щодо застосування дітям див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *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.

Генетичні поліморфізми: розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включно з розувастатином, залучає білки-транспортери OATP1B1 та BCRP. Пацієнти з генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) піддаються ризику підвищення експозиції розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 с.521СС і ABCG2 с.421АА асоціюються з більш високою експозицією (AUC) розувастатину порівняно з генотипами SLCO1B1 с.521ТТ або ABCG2 с.421СС. Це специфічне генотипування зазвичай не використовується в клінічній практиці, але пацієнтам, у яких виявлені ці типи поліморфізму, рекомендується менша добова доза розувастатину.

*Біотрансформація.* 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 Р450. Основним задіяним ізоферментом є СYP2С9, дещо меншу роль відіграють 2С19, 3А4 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 абсорбована та неабсорбована діюча речовина), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться із сечею у незмінній формі. Період напіввиведення із плазми становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення плазмового кліренсу лікарського засобу становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації — 21,7 %). Печінкове захоплення розувастатину, як і інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, який відіграє важливу роль в печінковій елімінації розувастатину.

#### Ацетилсаліцилова кислота

*Всмоктування.* Після перорального прийому ацетилсаліцилова кислота (АСК) швидко всмоктується у проксимальному відділі тонкого кишечника. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,5–2 години. Проте значна частина дози гідролізується в стінці кишечника в процесі всмоктування.

Після перорального прийому абсорбція АСК зазвичай є швидкою і повною. Їжа зменшує швидкість, але не ступінь всмоктування ацетилсаліцилової кислоти

*Розподіл.* Об'єм розподілу АСК становить приблизно 0,20 л/кг маси тіла. Рівень зв'язування першого продукту перетворення АСК, протизапальної саліцилової кислоти, з білками плазми, перш за все з альбуміном, становить 90 %.

Саліцилова кислота повільно проникає до синовіальної оболонки та синовіальної рідини. Вона проникає через плаценту і потрапляє у грудне молоко.

*Біотрансформація.* АСК перетворюється переважно на саліцилову кислоту шляхом гідролізу. Період напіввиведення АСК короткий і становить приблизно 15–20 хвилин.

Потім саліцилова кислота перетворюється на кон'югати гліцинової кислоти і глюкуронової кислоти та слідові залишки гентизинової кислоти. У вищих терапевтичних дозах здатність саліцилової кислоти до перетворення вичерпується, а фармакокінетика має нелінійний характер. Це призводить до подовження видимого періоду напіввиведення саліцилової кислоти з кількох годин до приблизно 24 годин.

*Виведення.* Виводиться переважно нирками.

Канальцева резорбція саліцилової кислоти залежить від рН. Підлужуючи сечу, частка незміненої саліцилової кислоти при виведенні збільшується приблизно з 10 % до 80 %.

### Лінійність/нелінійність

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

### Особливі популяції

*Вік та стать.* Вік та стать не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до такої 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 у 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 пацієнтів 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 перебувають на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

*Порушення функції печінки.* У дослідженні хворих із різними ступенями 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 вища, ніж у пацієнтів із меншими балами. Досвід застосування розувастатину пацієнтам, стан яких оцінюється у більше ніж 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю, відсутній.

## **Показання**

Лікарський засіб Клівас<sup>®</sup> Дуо призначений для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань як замісна терапія у дорослих пацієнтів, стан яких належним чином контролюється при одночасному застосуванні монокомпонентів лікарського засобу у еквівалентних терапевтичних дозах.

## **Протипоказання**

### Щодо застосування розувастатину:

- захворювання печінки в активній фазі, в тому числі зі стійким підвищенням рівнів сироваткових трансаміназ невідомої етіології або будь-яким підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці щонайменше втричі від верхньої межі норми (ВМН);
- тяжка форма порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- супутня терапія циклоспорином;
- одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти:

- гіперчутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); бронхіальна астма, риніт та поліпи носа. Протипоказано пацієнтам з мастоцитозом, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може спричиняти тяжкі реакції гіперчутливості (включно з циркуляторним шоком з припливами, гіпотензією, тахікардією та блюванням);
- активна або повторна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі та/або шлунково-кишкові кровотечі чи інші види кровотеч, такі як цереброваскулярні крововиливи;
- геморагічний діатез, порушення згортання крові, такі як гемофілія та тромбоцитопенія;
- тяжка форма порушення функції печінки або нирок;
- тяжка некомпенсована серцева недостатність;
- комбінація з метотрексатом, що застосовується у дозах > 15 мг/тиждень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Щодо застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо:

- період вагітності та годування груддю. Протипоказано застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції;
- гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

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

### Взаємодії з розувастатином

#### Вплив супутніх лікарських засобів на розувастатин

##### *Інгібітори транспортних білків*

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі для печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», таблицю 1).

##### *Циклоспорин*

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

Супутне застосування не впливало на концентрації циклоспорину в плазмі крові.

### *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 1). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину і комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру / 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та  $C_{\max}$  розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину і деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, з огляду на очікуване зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1).

### *Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби*

Одночасне застосування розувастатину і 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 та ліпідознижувальні дози ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (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 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам також слід починати терапію з дози 5 мг.

### *Езетиміб*

Одночасне застосування розувастатину в дозі 10 мг і езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 1). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином і 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 розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

### *Еритроміцин*

Одночасне застосування розувастатину й 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. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином і флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

### *Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 1)*

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

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину понад 20 мг.

### Таблиця 1

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше
--

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC 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 раза
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 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг / ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
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 раза
Гразопревір 200 мг / елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг / пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза

Лопінавір 400 мг / ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Елтромбопаг 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг / ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг / ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Не відомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Зниження AUC розувастатину		

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
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 х разів, являють собою співвідношення між показниками при застосуванні розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різниці відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення ↓.

\*\* Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 1 подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби/комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг 7 днів; фенофібрат 67 мг 7 днів 3 рази на добу; флуконазол 200 мг 11 днів 1 раз на добу; фозампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 8 днів 2 рази на добу; кетоконазол 200 мг 7 днів 2 рази на добу; рифампін 450 мг 7 днів 1 раз на добу; силімарин 140 мг 5 днів 3 рази на добу.

#### Вплив розувастатину на лікарські засоби при одночасному застосуванні

##### *Антагоністи вітаміну К*

Як і в разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину 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 розувастатину або зменшення його дози може знизити МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

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

Одночасне застосування розувастатину і пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC 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 застосовують розувастатин і ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

### *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. Повідомлялося про рабдоміоліз (зокрема деякі смертельні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Пацієнтам, для яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування розувастатином слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Також див. розділ «Особливості застосування».

### Взаємодії з ацетилсаліциловою кислотою

Застосування декількох інгібіторів агрегації тромбоцитів, таких як АСК, НПЗЗ, тиклопідин, клопідогрель, тирофібан, ептіфібатид, збільшує ризик кровотеч, як і їх поєднання з гепарином та його похідними (гірудином, фондапаринуксом), пероральними антикоагулянтами і тромболітиками. Слід регулярно вимірювати клінічні та біологічні параметри гемостазу у пацієнтів, які планують розпочати тромболітичну терапію.

### *Протипоказані комбінації*

У разі застосування 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, що 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 збільшує частоту розвитку побічних реакцій з появою ознак інтоксикації, таких як тремор, ністагм, атаксія та зміни особистості.
- Можуть розвинути фармакодинамічні взаємодії між *селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну* й 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, що 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 саліцилатів після припинення терапії глюкокортикостероїдами.
- *Метотрексат у дозах менше 15 мг/тиждень:* супутнє застосування метотрексату й АСК підвищує гематологічну токсичність метотрексату за рахунок зменшення ниркового кліренсу метотрексату ацетилсаліциловою кислотою. Протягом перших тижнів використання комбінованої терапії слід контролювати тижневий аналіз крові. Потрібно проводити ретельний моніторинг у разі навіть легкої ниркової дисфункції, а також у пацієнтів літнього віку.
- *Гепарин:* у пацієнтів, які одночасно приймають АСК і гепарин у терапевтичних дозах, а також у пацієнтів літнього віку підвищується ризик

кровотечі. При сумісному їх 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 напроксеном 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 ангіотензинперетворювального ферменту та  $\beta$ -блокатори):* у разі одночасного застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо і зазначених препаратів 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.*

## **Особливості щодо застосування**

### Розувастатин

Повідомлялося про кілька випадків дебюту міастенії гравіс, спровокованої застосуванням статинів або загострення вже існуючої міастенії гравіс або очної форми міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). У разі погіршення симптомів застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо слід припинити. Повідомлялося про розвиток рецидиву міастенії при повторному застосуванні того чи іншого

статину.

### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

### *Рівень креатинкінази*

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

### *Перед початком лікування*

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

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;



- наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів лікарського засобу у плазмі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»);
- супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (> 5 × ВМН), лікування починати не слід.

### *В період лікування*

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судомні невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені (> 5 × ВМН) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію розувастатином або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК у асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У клінічних дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин та супутні лікарські засоби. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати розувастатин у комбінації із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно

ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати сумісно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, для яких застосування системної фузидової кислоти вважається життєво необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (в тому числі декілька смертельних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти і статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід поради негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчують будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або болючої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після застосування останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли потрібна пролонгована системна дія фузидової кислоти, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування розувастатину і фузидової кислоти повинна розглядатися в кожному конкретному випадку. Таке одночасне застосування потребує ретельного медичного нагляду.

Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

### *Вплив на печінку*

Які і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потім. Застосування розувастатину слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози розувастатину 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж починати терапію розувастатином.

### *Расова належність*

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

### *Інгібітори протеази*

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

### *Інтерстиціальна хвороба легень*

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель і загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.

### *Цукровий діабет*

Деякі факти свідчать, що статини, як клас, підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, за якого необхідне належне лікування цукрового діабету. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,0 ммоль/л, індекс маси тіла [ІМТ] > 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з чинними рекомендаціями.

У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % — у групі плацебо, переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

### *Діти*

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 разів вище ВМН та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

### Ацетилсаліцилова кислота

Одночасне застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо і антикоагулянтів або інших препаратів, що змінюють гемостаз (наприклад: варфарин, тромболітичні та антитромбоцитарні засоби, протизапальні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), не рекомендується, якщо немає нагальної необхідності, оскільки вони збільшують ризик кровотечі. Якщо одночасного застосування цих препаратів не можна уникнути, показаний частий контроль МНС. Слід попередити пацієнтів про необхідність пильнувати ознаки кровотечі, особливо в шлунково-кишковому тракті.

Слід бути обережними у пацієнтів з гіперчутливістю до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів, а також з алергією на інші речовини. Також необхідно ретельно стежити за станом здоров'я пацієнтів із алергічними реакціями (наприклад висип, свербіж або кропив'янка), астмою, полінозом, набряком слизової носа (поліпи носової порожнини) або хронічними респіраторними захворюваннями в анамнезі.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, шлунково-кишковими виразками в анамнезі, а також хронічною чи рецидивною виразковою хворобою або шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі; за наявності симптомів хронічної шлункової чи дуоденальної диспепсії або їх рецидиву; при одночасному застосуванні препаратів, що збільшують ризик розвитку виразок (такі як пероральні кортикостероїди, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та деферазірокс), слід уникати застосування АСК (що може

спричинити подразнення слизової оболонки шлунка та кровотечу).

Пацієнти повинні повідомляти лікаря про будь-які незвичні симптоми кровотечі. Якщо виникають шлунково-кишкові кровотечі або виразки, лікування слід відмінити.

Пацієнти літнього віку у групі ризику несприятливих ефектів НПЗЗ, включаючи АСК, особливо таких, як шлунково-кишкові кровотечі та перфорація, що можуть мати летальні наслідки. Якщо потрібна тривала терапія, пацієнтів слід регулярно оглядати.

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеною функцією печінки (протипоказання при важкій формі), оскільки АСК в основному метаболізується печінкою. Тести щодо визначення функції печінки слід регулярно проводити у пацієнтів з легкою або середньою печінковою недостатністю.

У разі порушення у пацієнта функції нирок або порушення кровообігу (наприклад: патологія судин нирки, застійна серцева недостатність, гіповолемія, великі операції, сепсис або значні крововтрати) потрібна обережність при лікуванні, оскільки АСК також збільшує ризик порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності.

Не рекомендується одночасне застосування АСК з урикозуричними препаратами, такими як бензбромарон, пробенецид, сульфінпіразон.

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати у разі менорагії — це може посилити менструальну кровотечу.

При хірургічних операціях (у тому числі стоматологічних) застосування препаратів, які містять АСК, підвищує ймовірність появи/посилення кровотечі, що зумовлено пригніченням агрегації тромбоцитів. Слід розглянути можливість тимчасового припинення лікування, що визначається для кожного конкретного випадку, але зазвичай — на тиждень.

АСК може сприяти виникненню синдрому Рея у дітей. Синдром Рея — це дуже рідкісне захворювання, яке вражає мозок і печінку і може призвести до летального наслідку. Не застосовувати лікарський засіб дітям (віком до 18 років).

У хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази АСК може спричинити гемоліз еритроцитів або гемолітичну анемію. До факторів збільшення ризику гемолізу належать: високі дози препарату, гарячка і гострий інфекційний процес.

Прийом алкоголю одночасно з АСК підвищує ризик ураження шлунково-кишкового тракту. Пацієнти мають знати про ризик пошкодження шлунково-кишкового тракту та виникнення кровотеч при прийомі розувастатину з АСК одночасно з алкоголем, особливо коли алкоголь вживається тривалий час або у великих кількостях.

При супутньому застосуванні НПЗЗ, таких як ібупрофен або напроксен, потрібна обережність, оскільки НПЗЗ можуть зменшити інгібіторний вплив АСК на агрегацію тромбоцитів.

Повідомлялося про рідкі випадки виникнення серйозних побічних реакцій з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, у зв'язку із застосуванням АСК. Слід припинити застосування лікарського засобу у разі появи будь-яких клінічних симптомів реакцій гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі та слизових оболонках.

У низьких дозах АСК може знижувати виведення сечової кислоти. Це може призвести до нападу подагри у схильних до неї пацієнтів.

Ризик гіпоглікемічного ефекту із сульфонілсечовинами та інсулінами може посилитися при застосуванні АСК у надмірних дозах.

#### *Непереносимість лактози*

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський засіб.

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

Лікарський засіб Клівас<sup>®</sup> Дуо протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

#### Вагітність.

#### *Розувастатин.*

При застосуванні розувастатину жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування лікарського засобу в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього лікарського

засобу, лікування слід негайно припинити.

### *Ацетилсаліцилова кислота.*

Безпека застосування АСК під час вагітності не встановлена. Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Наявні дані епідеміологічних досліджень вказують на ризик викидня та мальформацій серця і гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Ризик підвищується залежно від збільшення дози та тривалості терапії.

Попередній досвід застосування АСК у добових дозах від 50 до 150 мг вагітним жінкам у другому та третьому триместрі не свідчить про гальмування пологової діяльності, підвищену схильність до кровотечі або передчасне закриття артеріальної протоки.

Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів простагландинів призводить до підвищення пре- та постімплантаційних втрат та загибелі ембріона/плода. Крім того, підвищена частота тяжких вад розвитку, включаючи серцево-судинні вади, спостерігалася у тварин, які отримували інгібітори простагландинів під час органогенезу.

Згідно з попереднім досвідом, ризик є низьким при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах.

Всі інгібітори синтезу простагландинів можуть:

- впливати на плід таким чином:
- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном;
- впливати на жінку і плід таким чином:
- подовження часу кровотечі, антиагрегаційний вплив, що може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз;
- гальмування скорочень матки та кровотечі у вагітної і подовження тривалості пологів.

Зважаючи на це, ацетилсаліцилова кислота протипоказана під час вагітності.

### Годування груддю

Під час прийому лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо годування груддю протипоказано.

Відомо, що розувастатин проникає у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).

Саліцилати потрапляють у грудне молоко. Концентрації у грудному молоці є еквівалентними або навіть вищими, ніж концентрації у плазмі крові матері.

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

Лікарський засіб може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Дослідження впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, з огляду на фармакодинамічні властивості лікарського засобу, малоймовірно, що розувастатин чинитиме вплив на таку здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення в період лікування.

Ацетилсаліцилова кислота не має впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози**

Лікарський засіб Клівас<sup>®</sup> Дуо можна приймати в будь-який час доби під час їди. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, і запивати великою кількістю рідини.

### Дозування

Рекомендована доза лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо становить одну капсулу на добу.

Комбінований препарат не підходить для початкової терапії.

Пацієнти, стан яких належним чином контролюється при одночасному прийомі монокомпонентів у стабільних дозах, можуть перейти на Клівас<sup>®</sup> Дуо. Вибір дози лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо має базуватись на дозах окремих компонентів комбінації на момент переходу.

Якщо виникає необхідність у зміні дози будь-якої з діючих речовин комбінованого препарату з будь-якої причини (наприклад, нещодавно діагностована супутня хвороба, зміна стану пацієнта або взаємодія з іншим лікарським засобом), слід знову перейти на застосування окремих компонентів



для визначення дози.

### Пацієнти літнього віку

Коригування дози не потрібне.

### Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з легкою і помірною формою порушення функції нирок коригування дози не потрібне.

Пацієнтам з тяжкою формою порушення функції нирок протипоказане застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо у будь-якій дозі (див. розділ «Протипоказання» та розділ «Фармакокінетика»).

### Пацієнти з порушенням функції печінки

Для пацієнтів з легкою та помірною формою порушення функції печінки коригування дози не потрібне.

Пацієнтам з тяжкою формою порушення функції печінки протипоказане застосування лікарського засобу Клівас<sup>®</sup> Дуо у будь-якій дозі.

Не спостерігалось посилення системної експозиції у пацієнтів із показником 7 чи нижче за шкалою Чайлда — П'ю. Однак посилення системної експозиції спостерігалось у пацієнтів із показником 8 та 9 за шкалою Чайлда — П'ю (див. розділ «Фармакокінетика»). Для цих пацієнтів слід розглянути питання про необхідність оцінки функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування пацієнтам із показником вище 9 за шкалою Чайлда — П'ю відсутній. Лікування препаратом Клівас<sup>®</sup> Дуо протипоказане пацієнтам із захворюванням печінки в активній фазі (див. розділ «Протипоказання»).

### Етнічні особливості

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалось посилення системної експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»).

### Генетичні поліморфізми

Існують певні типи генетичних поліморфізмів, які можуть спричиняти посилення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам, які мають будь-які з цих специфічних типів поліморфізмів, рекомендується призначати нижчу добову дозу розувастатину.

### Супутня терапія

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик розвитку міопатії (включаючи рабдоміоліз) зростає при одночасному застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними збільшувати концентрацію розувастатину в плазмі крові через взаємодію з транспортними білками (наприклад з циклоспорином і деякими інгібіторами протеази, включно з комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). По можливості слід розглянути альтернативне лікування та, у певних випадках, тимчасово припинити лікування розувастатином. У ситуаціях, коли не можна уникнути одночасного застосування таких лікарських засобів з розувастатином, потрібно зважити всі переваги і ризики супутнього лікування й ретельно підібрати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Більш високі дози ацетилсаліцилової кислоти зменшують сприятливий ефект розувастатину, тому слід уникати прийому додаткових доз ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування розувастатину / ацетилсаліцилової кислоти дітям (до 18 років) не встановлені. Комбінацію розувастатин / ацетилсаліцилова кислота не рекомендується призначати пацієнтам у віці до 18 років.

## **Передозування**

### Симптоми

#### *Розувастатин*

На сьогодні досвід передозування розувастатину обмежений.

Специфічного лікування передозування немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності вжити підтримувальних заходів. Потрібно контролювати функції печінки та рівні КК. Ефективність гемодіалізу мало ймовірна.

#### *Ацетилсаліцилова кислота*

Через низький вміст АСК у лікарському засобі Клівас<sup>®</sup> Дуо передозування мало ймовірно. Однак у людей літнього віку може проявлятися інтоксикація

(випадкове передозування) або терапевтичне передозування. З помірною інтоксикацією асоціюються такі симптоми: запаморочення, головний біль, шум у вухах, сплутаність свідомості та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювота і шлунковий біль).

Тяжка інтоксикація може мати загрозливий для життя характер. Симптоми тяжкого отруєння можуть розвиватися гостро або повільно, наприклад протягом 12–24 годин після застосування. При тяжкій інтоксикації виникають серйозні порушення кислотно-лужної рівноваги. Початкова гіпервентиляція призводить до респіраторного алкалозу. Згодом в результаті пригнічення дихального центру розвивається респіраторний ацидоз. Метаболічний ацидоз також виникає через присутність саліцилату.

Також можуть спостерігатись гіпертермія та підвищене потовиділення, що призводить до дегідратації, неспокою, судом, галюцинацій і гіпоглікемії. Пригнічення нервової системи може призвести до коми, колапсу та зупинки дихання.

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

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. Плазмова концентрація саліцилату вище 300 мг/л (1,67 ммоль/л) свідчить про інтоксикацію. Летальна доза АСК становить 25–30 г.

Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі. Необхідно ретельно контролювати результати газового аналізу артеріальної крові (ГААК), оскільки терапія базується не на рівнях саліцилатів у крові, а на клінічних симптомах та ГААК.

### *Терапія.*

Через загрозливі 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 рівнів 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.

У разі тяжкої інтоксикації можна застосувати гемодіаліз.

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 підтримкою гіпервентиляції.

### Побічні ефекти

У нижченаведеній таблиці представлено профіль небажаних реакцій за даними клінічних досліджень та великого досвіду післяреєстраційного застосування. Небажані реакції класифіковано за частотою та системами органів.

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Системи органів згідно з MedDRA	Побічні ефекти	Частота	
		Розувастатин	Ацетилсаліцилова кислота
З боку крові та лімфатичної системи	Носова кровотеча, кровотеча з ясен, екхімоз або кровотеча в сечостатевої системі з можливим подовженням часу згортання (див. розділ «Особливості застосування»)	-	Часто
	Внутрішньочерепна кровотеча, кров у сечі	-	Нечасто

<p>Сильні кровотечі, такі як шлунково-кишкові та мозкові кровотечі, особливо у пацієнтів з некомпенсованим високим артеріальним тиском або при супутньому лікуванні антикоагулянтами, що в окремих випадках можуть загрожувати життю</p>	-	Рідко
Тромбоцитопенія	Рідко	-
<p>Гемоліз та гемолітична анемія у пацієнтів з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.</p>	-	Невідомо

З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості з боку шкіри, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Можливі симптоми: зниження артеріального тиску, напади задишки, риніт, закладеність носа, анафілактичний шок або набряк Квінке	-	Рідко
	Реакції гіперчутливості, включно з ангіоневротичним набряком	Рідко	-
З боку обміну речовин і харчування	Гіпоглікемія	-	Дуже рідко
	Зниження екскреції сечової кислоти, що призводить до нападів подагри у сприйнятливих пацієнтів	-	Дуже рідко
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет <sup>1</sup>	Часто	-
Психічні розлади	Депресія	Невідомо	-
	Сплутаність свідомості	-	Рідко

З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль	Часто	Рідко
	Погіршення слуху	-	Рідко
	Поліневропатія, втрата пам'яті	Дуже рідко	-
	Периферична невропатія. Порушення сну (безсоння, кошмари), міастенія гравіс	Невідомо	-
З боку органів зору	Очна форма міастенії	Невідомо	-
З боку органів слуху та рівноваги	Дзвін у вухах	-	Рідко
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель, задишка	Невідомо	-
З боку шлунково-кишкового тракту	Печія	-	Часто
	Бльовота	-	Часто
	Біль у животі	Часто	Часто
	Нудота	Часто	Часто

Незначна крововтрата у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотечі)	-	Часто
Запор	Часто	-
Панкреатит	Рідко	-
Діарея	Невідомо	Часто
Виразки шлунково-кишкового тракту, які в дуже рідкісних випадках можуть призвести до перфорації	-	Нечасто



<p>Шлунково-кишкові кровотечі. Залізодефіцитна анемія внаслідок прихованої крововтрати у шлунково-кишковому тракті може виникнути після тривалого прийому ацетилсаліцилової кислоти у дозі 100 мг</p>	-	Нечасто	
<p>Шлунково-кишкове запалення</p>	-	Нечасто	
<p>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</p>	Гепатит	Дуже рідко	-
	Жовтяниця	Дуже рідко	-
	Підвищення рівнів печінкових трансаміназ	Рідко	-
	Підвищення показників функції печінки	-	Дуже рідко
<p>З боку шкіри та підшкірних тканин</p>	Шкірні реакції	-	Нечасто
	Висип	Нечасто	-

Свербіж	Нечасто	-	
Кропив'янка	Нечасто	-	
Синдром Стівенса — Джонсона	Невідомо	-	
Поліформна еритема	-	Дуже рідко	
З боку скелетно- м'язової системи та сполучної тканини	Міалгія	Часто	-
	Міопатія (включно з міозитом), рабдоміоліз, вовчакоподібний синдром, розрив м'язів	Рідко	-
	Артралгія	Дуже рідко	-
	Імуноопосередкована некротична міопатія	Невідомо	-
	Розлади сухожиль, іноді ускладнені розривом	Невідомо	-
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок і гостра ниркова недостатність	-	Дуже рідко
	Гематурія	Дуже рідко	-

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Гінекомастія	Дуже рідко	-
Загальні розлади та реакції в місці введення	Астенія	Часто	-
	Набряк	Невідомо	-

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

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

#### Опис окремих побічних реакцій

##### *Вплив на нирки*

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за 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 лікарського засобу в дозах 10 та 20 мг і приблизно у 3 % — при дозі 40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту від нуля або слідів до значення + спостерігалися 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 і гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

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

##### *Вплив на скелетну мускулатуру*

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз, із гострою нирковою недостатністю чи без неї, були відзначені при застосуванні будь-яких доз розувастатину, особливо при дозах  $>$

20 мг.

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

#### *Вплив на печінку*

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 фоні застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища: розлад статевої функції; окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою:*

*бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333.*

#### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи, при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка**

По 7 капсул у блістері; по 4 блістери у картонній пачці.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом.

#### **Виробник**

Адамед Фарма С.А.

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

вул. марш. Дж. Пілсудського, 5, Паб'яніце, 95-200, Польща