

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
КЪМ РЕГ. №	20210176/77/78
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63817-6 / 31-10-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 5 mg/100 mg твърди капсули
Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 10 mg/100 mg твърди капсули
Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 20 mg/100 mg твърди капсули

Rosuvastatin/Acetylsalicylic acid Adamed 5 mg/100 mg hard capsules
Rosuvastatin/Acetylsalicylic acid Adamed 10 mg/100 mg hard capsules
Rosuvastatin/Acetylsalicylic acid Adamed 20 mg/100 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg/100 mg: всяка твърда капсула съдържа 5 mg розувастатин (rosuvastatin под формата на розувастатин калций) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

10 mg/100 mg: всяка твърда капсула съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin под формата на розувастатин калций) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

20 mg/100 mg: всяка твърда капсула съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin под формата на розувастатин калций) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула от 5 mg/100 mg съдържа 25,92 mg лактоза монохидрат, вижте точка 4.4.

Всяка твърда капсула от 10 mg/100 mg съдържа 51,84 mg лактоза монохидрат, вижте точка 4.4.

Всяка твърда капсула от 20 mg/100 mg съдържа 103,68 mg лактоза монохидрат, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

5 mg/100 mg: твърди желатинови капсули размер 2 с бяло непрозрачно тяло и тъмнозелена непрозрачна капачка. Всяка капсула съдържа една бяла или почти бяла двойноизпъкнала елипсовидна необвита таблетка ацетилсалицилова киселина и една филмирана кафява двойноизпъкнала кръгла таблетка, съдържаща 5 mg розувастатин.

10 mg/100 mg: твърди желатинови капсули размер 1 с бяло непрозрачно тяло с черен надпис "ASA 100" и светлозелена непрозрачна капачка с черен надпис "RSV 10". Всяка капсула съдържа една бяла или почти бяла двойноизпъкнала елипсовидна необвита таблетка ацетилсалицилова киселина и една филмирана кафява двойноизпъкнала кръгла таблетка, съдържаща 10 mg розувастатин.

20 mg/100 mg: твърди желатинови капсули размер 0 с бяло непрозрачно тяло с черен надпис "ASA 100" и зелена непрозрачна капачка с черен надпис "RSV 20". Всяка капсула съдържа една бяла или почти бяла двойноизпъкнала елипсовидна необвита таблетка ацетилсалицилова киселина



киселина и две филмирани кафяви двойноизпъкнали кръгли таблетки, съдържащи по 10 mg розувастатин.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е предназначен за вторична превенция на сърдечносъдови събития при възрастни като заместител на прилагането на двете активни вещества под формата на отделни лекарствени продукти при пациенти, чието състояние е овладяно в достатъчна степен чрез едновременното им прилагане в същите терапевтични дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е една капсула дневно.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за започване на терапия.

Преди да преминат на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед състоянието на пациентите трябва да е задоволително овладяно с постоянни дози от монокомпонентите, приемани едновременно. Дозата на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва да съответства на дозите на отделните съставки от комбинацията към момента на преминаването към комбинирания продукт.

Ако по някаква причина се налага промяна в дозата на някое от активните вещества от фиксираната комбинация (напр. новодиагностицирано свързано заболяване, промяна в състоянието на пациента или поради лекарствено взаимодействие), определянето на новата дозировка трябва да се извърши чрез използване на лекарствени продукти, съдържащи активните вещества поотделно, а не във фиксирана комбинация.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата.

Употребата на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказна във всички дози (Вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказна във всички дози.

При пациенти с оценка 7 точки или по-малко по скалата на Child-Pugh не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин. Повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка 8 или 9 точки по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4).



данни за пациенти с оценка над 9 точки по скалата на Child-Pugh.

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Етнически различия

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че определени видове генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат полиморфизъм от тези видове, се препоръчва по-ниска дневна доза на розувастатин.

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействия с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Във всички такива случаи трябва да се обмисли употребата на алтернативни лекарства, ако е възможно, и при необходимост - временно прекъсване на терапията с розувастатин. В случай, че едновременната употреба на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежна, е необходима внимателна преценка на ползата и риска от едновременната терапия и корекция на дозата на розувастатина (вж. точка 4.5).

По-високи дози ацетилсалицилова киселина могат да намалят благоприятния ефект на розувастатин и затова трябва да се избягва приемът на допълнителни дози ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на розувастатин/ацетилсалицилова киселина при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Розувастатин/ацетилсалицилова киселина не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед може да се приема по всяко време на деня и трябва да се приема с храна. Капсулите трябва да се гълтат с голямо количество течност и не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свързани със съдържанието на розувастатин:

- Активно чернодробно заболяване, включително продължително повишени серумни трансаминази с неизяснена причина и всяко покачване на серумна трансаминаза над 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Миопатия.
- При пациенти, приемащи едновременно софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5)
- Едновременно лечение с циклоспорин



- Бременност, кърмене и жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.
- Свръхчувствителност към розувастатин.

Свързани със съдържанието на ацетилсалицилова киселина:

- Свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина. Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС); пациенти с астма, ринит и назални полипи; пациенти с предшестваща мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да предизвика остри реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване на лицето, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Активна пептична язва или анамнеза за рецидивираща пептична язва и/или стомашен/чревен кръвоизлив, или друго кървене като напр. мозъчни кръвоизливи.
- Хеморагична диатеза; нарушения на кръвосъсирването като напр. хемофилия и тромбоцитопения.
- Тежко чернодробно или бъбречно увреждане.
- Тежка декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Употреба на метотрексат в дози >15 mg/седмица (вж. точка 4.5).
- Дози > 150 mg ацетилсалицилова киселина на ден през третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

Свързани с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед:

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед съдържа соево масло.

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Розувастатин

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена чрез изследване с тест-ленти, която е била предимно с тубулен произход и преходна или интермитентна в повечето случаи. Не е доказано протеинурията да е признак на остро или развиващо се бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на съобщаваните сериозни нежелани реакции, засягащи бъбреците, е по-висока при доза 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

При пациенти, лекувани с розувастатин, са съобщавани ефекти върху скелетната мускулатура напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, при всички дозови режими и особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използване на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата (хидроксиметилглутарил-коензим А редуктаза). Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (КК) не трябва да се измерва след значително физическо натоварване или при наличие на друга вероятна причина за увеличение на КК, тъй като това може да затрудни тълкуването на резултата. Ако преди започване на употребата на розувастатин концентрацията



на КК е повишена значително (> 5 пъти над горната граница на нормата), след 5 до 7 дена изследването трябва да се повтори за потвърждаване на резултата. Ако второто изследване потвърди изходното ниво на КК (> 5 пъти над горната граница на нормата), не трябва да се започва лечение с розувастатин.

Преди лечението

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед, както и други продукти, съдържащи инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза, поради съдържанието на розувастатин. Някои такива фактори са:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреодизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване.
- Установена мускулна токсичност при употреба на друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- Злоупотреба с алкохол
- Възраст над 70 години
- Обстоятелства, при които може да се получи повишена концентрация в плазмата (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- Едновременна употреба на фибрати.

При такива пациенти трябва да се прецени рискът спрямо ползата от лечението и се препоръчва клинично наблюдение. Ако концентрацията на креатинкиназата е значително повишена преди започване на употребата на розувастатин (над 5 пъти по-висока от горната граница на нормата) не трябва да се започва лечение с розувастатин.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават незабавно за поява на мускулни болки без известна причина, мускулна слабост или спазми, особено, ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измери креатинкиназата. Лечението трябва да се спре, ако нивата на КК са значително повишени (> 5x ГГН) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ако нивата на КК са <5x ГГН). Ако симптомите изчезнат и КК влезе в нормалните граници, може да се помисли за възобновяване на употребата на розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, като се използва най-ниската доза и се осъществява внимателно наблюдение. Рутинно следене на нивата на КК при пациенти без симптоми не е необходимо. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. Клинично ИМНМ се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена креатинкиназа в серума, които персистират и след преустановяване на лечението със статин.

При малкия брой пациенти, получавали розувастатин и съпътстващо лечение по време на клинични изпитвания, не са установени данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура. Повишена честота на миозит и миопатия е установена обаче при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата едновременно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, протеазни инхибитори или макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, не се препоръчва комбиниране на



розувастатин/ацетилсалицилова киселина с гемфиброзил. Ползата от допълнителни промени на липидните нива чрез употреба на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед едновременно с фибрати или ниацин трябва да се преценява внимателно спрямо потенциалните рискове при такива комбинации. (Вж. точка 4.5 и точка 4.8)

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствена форма за системно приложение, а също и през следващите 7 дни след спирането на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системното приложение на фузидова киселина е необходимо, лечението със статини трябва да бъде спряно през цялото време на лечение с фузидова киселина. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза (включително някои с летален изход) при пациенти, получаващи едновременно фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят незабавно лекарска помощ при поява на симптоми като мускулна слабост, болка или болка при натиск. Лечението със статини може да бъде възобновено след като изминат 7 дена след последното приложение на фузидова киселина.

В изключителни случаи, когато лечението със системно приложение на фузидова киселина трябва да продължи дълго, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки конкретен случай и през периода на едновременното прилагане да се извършва внимателно медицинско наблюдение.

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед не трябва да се използва при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма хирургична операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед, лечението с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед не трябва никога да се подновява при този пациент.

Ефекти върху черния дроб

Както и други продукти, съдържащи инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.



Препоръчва се да се направят изследвания за функциите на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. Лечението с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва да се преустанови или дозата на розувастатин да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава над 3 пъти горната граница на нормата.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром, трябва да се лекува основното заболяване преди да се започне лечение с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед.

Етнически различия

Фармакокинетичните проучвания показват повишена експозиция на розувастатин при пациентите от азиатската раса в сравнение с европейдната раса (виж точки 4.2, точка 4.3 и 5.2).

Протеазни инхибитори

При пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин. Когато при пациенти на лечение с протеазни инхибитори се започва лечение с розувастатин или се увеличава дозата му, трябва да се вземат предвид както ползата от понижаване на липидите чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, приемащи протеазни инхибитори, така и вероятността за повишена концентрация на розувастатин в плазмата при такива пациенти. Не се препоръчва едновременна употреба с протеазни инхибитори, ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

При някои статини са съобщавани единични случаи на интерстициална белодробна болест особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават глюкозата в кръвта и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартните грижи като при диабет. Този риск обаче е оправдан с оглед понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесната маса > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства.

В проучването JUPITER съобщената обща честота на захарен диабет е била 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

Педиатрична популация

Оценка на растежа на височина (ръст), тегло, ИТМ (индекс на телесната маса) и вторичните белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е извършена само за двугодишен период. След две години третиране по време на проучването не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж. точка 5.1).



При клинично изпитване при деца и юноши, приемащи розувастатин в продължение на 52 седмици, повишаване на КК > 10xГГН и мускулни симптоми след физически упражнения или повишена физическа активност се наблюдава по-често в сравнение с наблюдения от клинични изпитвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Миастения гравис или очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Ацетилсалицилова киселина (АСК)

Едновременното лечение с антикоагуланти (кумаринови производни, хепарин) не се препоръчва и трябва да се избягва. Ако едновременната употреба не може да бъде избегната, трябва да се извършва често определяне на международното нормализирано отношение (INR - International Normalization Ratio) и пациентите трябва да бъдат предупредени да следят за признаци на кървене, особено от стомашно-чревния тракт.

При пациенти със свръхчувствителност към други аналгетици/противовъзпалителни или антиревматични лекарства или други алергени (вж. точка 4.3) е необходимо повишено внимание.

Стриктно медицинско наблюдение е необходимо и при пациенти с предварително известни алергии (напр. с кожни прояви, сърбеж, уртикария), астма, сенна хрема, набъбнала носна лигавица (полипи в носа) или хронично заболяване на дихателните пътища.

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна язва и/или кървене от стомашно-чревния тракт трябва да избягват употребата на АСК (която може да причини дразнене на стомашната лигавица и кървене).

При пациенти с чернодробна недостатъчност е необходимо особено внимание (тъй като АСК се метаболизира главно в черния дроб, вж. точка 5.2).

При пациенти с нарушена бъбречна функция или нарушено сърдечно-съдово кръвообращение (напр. бъбречно съдово заболяване, застойна сърдечна недостатъчност, хиповолемия, голяма хирургична интервенция, сепсис или значими кръвоизливи): ацетилсалициловата киселина може допълнително да повиши риска от бъбречно увреждане или остра бъбречна недостатъчност.

Ацетилсалициловата киселина, прилагана в ниски дози редуцира отделянето на пикочна киселина. Това може да провокира пристъпи на подагра при чувствителни пациенти.

Не се препоръчва приложение на това активно вещество едновременно с урикозурични средства като бензбромарон, пробенецид, сулфинпиразон (виж точка 4.5).

При много тежко менструално кървене АСК трябва да се използва с внимание.



За предпочитане е да се спре приемът на АСК преди хирургични процедури (включително вадене на зъб) поради риска от удължено време на кървене или усилване на кървенето. Времетраенето на прекъсването на лечението трябва да се определя индивидуално за всеки конкретен случай, но обикновено е една седмица.

Съществува възможна връзка между АСК и синдрома на Рей, когато се прилага при деца. Синдромът на Рей е много рядко заболяване, което засяга мозъка и черния дроб и може да бъде смъртоносно. Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед не трябва да се прилага при деца и юноши с фебрилни заболявания, освен ако е предписан от лекар за конкретния случай и само ако другите възможни мерки не са ефикасни (вж. точка 4.2).

При пациенти с тежък дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа: ацетилсалициловата киселина може да причини хемолиза или хемолитична анемия. Факторите, които могат да увеличат риска от хемолиза, включват висока доза, висока температура или остра инфекция.

Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат информирани за рисковете от стомашно-чревно увреждане и кървене, когато розувастатин плюс ацетилсалицилова киселина се приема с алкохол, особено ако употребата на алкохол е хронична или значителна.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с розувастатин

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортни протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително транспортера за чернодробно поемане OATP1B1 и ефлуксияния транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Циклоспорин: При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на площта под кривата (AUC) на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, получаващи същевременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременната употреба на протеазен инхибитор може силно да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, в едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, съдържащ два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир), е било свързано с приблизително трикратно и седемкратно увеличаване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателна преценка на необходимата корекция на



дозата розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Гемифиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременната употреба на розувастатин и гемифиброзил е довела до двукратно увеличение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не може да се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможно фармакодинамично взаимодействие. Гемифиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози (1 g/ден или по-големи) на ниацин (никотинова киселина) повишават вероятността за поява на миопатия, когато се приемат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че те могат да предизвикат миопатия и при монотерапия.

Езетимиб: Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишаване с 1,2 пъти на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед и езетимиб, водещо до нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди: Едновременното прилагане на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до понижаване плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е по-слаб, когато антиацидният продукт се приема 2 часа след Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Еритромицин: Едновременната употреба на розувастатин и еритромицин е довела до 20%-но понижаване на AUC и 30%-но понижаване на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да се дължи на повишението на чревния мотилитет, причинено от еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими.

Поради това не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат на метаболизъм посредством цитохром P450. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на креатинфосфокиназа и рабдомиолиза.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. и Таблица 1): Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, трябва да се коригира дозата на розувастатин. Започва се с доза розувастатин 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши експозицията при дневна доза розувастатин 40 mg, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза 20 mg розувастатин с гемифиброзил (повишение 1,9 пъти) или доза 10 mg розувастатин с комбиниран продукт атазанавир/ритонавир (повишение 3,1 пъти).

Ако се наблюдава, че лекарствен продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на розувастатин се повиши над 20 mg.



Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания		
Двукратно или по-голямо от двукратно увеличение на AUC на розувастатин		
Схема на прилагане на взаимодействащото лекарство	Схема на прилагане на розувастатин	Изменение на AUC* на розувастатин
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg еднократно	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дена	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни	5 mg еднократно	5,2-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дена	5 mg, еднократно	3,8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дена	10 mg, еднократно	3,1-кратно ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, еднократно	2,8-кратно ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократно	2,7-кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дена	5 mg, еднократно	2,6-кратно ↑
Терифлуномид	Няма налична	2,5-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дена	10 mg, еднократно	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дена	5 mg веднъж дневно, 7 дена	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дена	20 mg веднъж дневно, 7 дена	2,1-кратно ↑
Капматиниб 400 mg два пъти дневно	10 mg, еднократно	2,1-кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократно	2-кратно ↑
Фостаматиниб 100 mg два пъти дневно	20 mg, еднократно	2-кратно ↑
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg, еднократно	1,9-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дена	80 mg, еднократно	1,9-кратно ↑
По-малко от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Схема на прилагане на взаимодействащото лекарство	Схема на прилагане на розувастатин	Изменение на AUC* на розувастатин
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дена	10 mg, еднократно	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дена	10 mg веднъж дневно, 7 дена	1,5-кратно ↑



Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дена	10 mg, еднократно	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	няма данни	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дена	10 mg, еднократно	1,4-кратно ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дена	10 mg, веднъж дневно, 14 дена	1,2-кратно ↑**
Намаляване на AUC на розувастатин		
Схема на прилагане на взаимодействащото лекарство	Схема на прилагане на розувастатин	Изменение на AUC* на розувастатин
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дена	80 mg, еднократно	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дена	20 mg, еднократно	47% ↓
* Данните, посочени като x-кратно изменение, представляват просто отношение между едновременното приложение и приложение само на розувастатин. Данните, посочени като изменение в % представляват процентната разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин. Увеличението е означено като "↑", липсата на изменение като "↔", а понижението като "↓".		
**Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с различни дози розувастатин, като таблицата представя най-значимото съотношение		

Следните лекарствени продукти или комбинирани такива, прилагани едновременно с розувастатин, не оказват клинично значим ефект върху коефициента на AUC на розувастатин: Алеглитазар 0,3 mg, прилаган за 7 дни; Фенофибрат 67 mg, три пъти дневно за 7 дни; Флуконазол 200 mg, веднъж дневно за 11 дни; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg, два пъти дневно за 8 дни; Кетоназол 200 mg, два пъти дневно за 7 дни; Рифампин 450 mg веднъж дневно за 7 дни; Силимарин 140 mg три пъти дневно за 5 дни.

Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започване на лечение или повишаване на дозата розувастатин при пациенти, приемащи едновременно антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (INR - International Normalised Ratio). Преустановяване на употребата на розувастатин или понижаване на дозата му може да доведе до понижаване на INR. В такива случаи е желателно подходящо следене на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременната употреба на розувастатин и перорални контрацептиви е довела до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат предвид, когато се избират дози на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни при жени, приемащи едновременно розувастатин и хормонозаместителна терапия, поради което подобен ефект не може да бъде изключен. Независимо от това комбинацията е широко използвана при жени в клинични изпитвания и е понасяна добре.

Други лекарствени продукти

Дигоксин: Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за взаимодействия на розувастатин с фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при



системно приложение на фузидова киселина едновременно със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично, фармакокинетично или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително такива с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение със системно приложение на фузидова киселина, употребата на розувастатин трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Свързани с ацетилсалициловата киселина

Употребата на някои инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, напр. ацетилсалицилова киселина, НСПВС, тиклопидин, клопидогрел, тирофибан, ептифибатид, повишава риска от кървене, както и комбинацията им с хепарин и негови производни (хирудин, фондапаринукс), перорални антикоагуланти и тромболитици. Клиничните и биологичните параметри на хемостазата трябва да бъдат редовно следени при пациенти, които ще са на тромболитична терапия.

Противопоказни комбинации

Метотрексат (прилаган в доза > 15 mg седмично): комбинирането на двете активни вещества - метотрексат и ацетилсалицилова киселина, повишава хематологичната токсичност на метотрексат поради намаляване на бъбречния му клирънс, причинено от АСК. Поради това, едновременната употреба на метотрексат с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е противопоказано (вж. точка 4.3).

Непрепоръчителни комбинации

- *Урикозурични средства* (бензбромарон, пробенецид и сулфинпиразон): намалява се ефектът върху екскрецията на пикочна киселина поради конкуренция по отношение на тубулната бъбречна екскреция на пикочната киселина. Поради това едновременната употреба на Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед с урикозурични средства не се препоръчва (вж. точка 4.4).
- *Валпроева киселина*: повишен риск от нежелани реакции поради изместването ѝ от салицилатите по отношение на свързването с плазмените протеини.
- *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)*: повишен риск от стомашно-чревни кървене поради синергични ефекти.
- *Дигоксин*: повишение на плазмената концентрация.
- *Антидиабетни*: като инсулин, сулфанилурейни средства в комбинация с ацетилсалицилова киселина в по-високи дози: повишен риск от хипогликемичен ефект.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

- *Диуретици*: риск от остра бъбречна недостатъчност поради намалена гломерулна филтрация вследствие на намалена синтеза на простагландини в бъбреците. Хидратиране на пациентите и следене на бъбречната функция в началото на лечението. Алдостеронови антагонисти (спиронолактон и калиев канреноат) или бримкови диуретици (напр. фуросемид) могат да отслабят действието на ацетилсалициловата киселина.
- *Системни глюкокортикостероиди*: едновременното приложение на стероиди (с изключение на хидрокортизон, използван като заместителна терапия при болест на Адисон) повишава риска за стомашно-чревни нежелани реакции.
- *Метотрексат, използван в дози под 15 mg седмично*: комбинирането на активните вещества метотрексат и ацетилсалицилова киселина, повишава хематологичната токсичност на метотрексат поради намаляване на бъбречния му клирънс от АСК/Трез



първите седмици от лечението с комбинацията трябва всяка седмица да се прави изследване на броя на кръвните клетки. Препоръчва се засилен мониторинг при дори леко нарушена бъбречна функция, както и при пациенти в старческа възраст.

- *Метамизол* може да понижи ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация, когато се приемат едновременно. Следователно тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниски дози аспирин за кардиопротекция.
- *Хепарин, използван в лечебни дози или при пациенти в старческа възраст*: когато ацетилсалицилова киселина се прилага едновременно с хепарин в лечебни дози или при пациенти в старческа възраст, има повишен риск от кървене. Необходимо е стриктно следена на INR, aPTT и/или времето на кървене в случай на едновременно прилагане.
- *НСПВС*: повишен риск от кървене и от увреждане на стомашно-чревната лигавица и удължаване на времето на кървене.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

- *Други антикоагуланти* (кумаринови производни, хепарин в профилактични дози), ацетилсалициловата киселина може да увеличи риска от кървене, ако се прилага преди тромболитична терапия. Поради това, пациенти, на които предстои да бъдат подложени на тромболитична терапия трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци на външно или вътрешно кървене (напр., поява на синини).
- *Други тромбоцитни антиагреганти и други тромболитици* (напр. тиклопидин, клопидогрел): повишен риск от кървене, поради удължаване на времето за кръвосъсирване.
- *НСПВС*: едновременното прилагане (в същия ден) на някои НСПВС, като ибупрофен и напроксен (с изключение на ацетилсалицилова киселина) може да намали необратимия антитромбоцитен ефект на ацетилсалициловата киселина. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна. Лечението с НСПВС, като ибупрофен или напроксен, при пациенти с повишен сърдечносъдов риск, може да понижи кардиопротективния ефект на ацетилсалициловата киселина.
- *Антихипертензивни средства*: (основно АСЕ инхибитори).
- *Антиациди*: антиацидите могат да повишат бъбречната екскреция на ацетилсалициловата киселина чрез алкализиране на урината.
- *Алкохол*: допълнително увреждане на стомашно-чревната лигавица и допълнително удължаване времето на кървене.

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да потисне ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцитите, когато се прилага едновременно с нея, но поради ограниченията на тези данни и несигурността при екстраполиране на *ex vivo* данни към клиничната ситуация не могат да се направят сигурни заключения за редовната употреба на ибупрофен. Не се смята за вероятно да има клинично значим ефект при краткотрайна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е противопоказан по време на бременност и кърмене. (Вж. точка 4.3)

Бременност

Розувастатин:

Жени с детороден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки. Тъй като холестеролът и други продукти от биосинтезата на холестерол са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени доказателства за репродуктивна токсичност на розувастатин (вж. точка 5.3). Ако пациентката забременее по време на употреба на този лекарствен продукт, лечението трябва незабавно да се преустанови.

Ацетилсалицилова киселина

Безопасността на ацетилсалицилова киселина по време на бременност при хора не е установена. Инхибирането на синтезата на простагландини може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие.

Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт, както и от сърдечни малформации и гастросхиза при използване на инхибитор на синтезата на простагландини в ранната фаза на бременността.

Наличният опит от употребата на ацетилсалицилова киселина при бременни жени в дневни дози между 50 и 150 mg през втория и третия триместър не показва доказателства за токолиза, повишена склонност за кървене или преждевременно затваряне на ductus arteriosus.

Фертилитет

При проучванията при животни репродуктивна токсичност е наблюдавана при високи дози ацетилсалицилова киселина (вж. точка 5.3).

Кърмене

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед е противопоказан в периода на кърмене.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Не е известно дали розувастатин се екскретира в кърмата при хора. (Вж. точка 4.3).

Малки количества ацетилсалицилова киселина и разградните ѝ продукти също преминават в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани проучвания за определяне на ефекта на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това въз основа на фармакодинамичните му свойства не е вероятно розувастатин да засегне тези способности. При управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

Ацетилсалициловата киселина не влияе върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по системо-органен клас. Във всеки системо-органен клас честотите се дефинират като:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
		Розувастатин	Ацетилсалицилова киселина
Нарушения на кръвта и лимфната система	Кървене като напр. кървене от носа, кървене от венците, екхимоза или кървене от урогениталния тракт с възможно удължаване на времето на съсирване (вж. точка 4.4)		Чести
	Вътречерепно кървене, кръв в урината След продължителна употреба на ацетилсалицилова киселина 100 mg може да се появи желязодефицитна анемия, поради скрити кръвозагуби от стомашно-чревния тракт.		Нечести
	Тежко кървене като напр. мозъчен кръвоизлив, особено при пациенти с некомпенсирано високо кръвно налягане и/или съпътстващо лечение с антикоагуланти. В отделни случаи може да бъде животозастрашаващо.		Редки
	Тромбоцитопения	Редки	-
	Хемолиза и хемолитична анемия при пациенти с тежък недостиг на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа.		С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност от страна на кожата, дихателните пътища, стомашно-чревния тракт и сърдечно-съдовата система, особено при пациенти с астма. Възможни симптоми са: понижено кръвно налягане, пристъпи на задух, ринит, запушване на носа, анафилактичен шок или едем на	-	Редки



	Квинке.		
	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем.	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	-	Много редки
	Намалена екскреция на пикочна киселина, което може да доведе до пристъпи на подагра при податливи пациенти.		Много редки
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ¹	Чести	-
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота	-
	Объркване	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замайване, главоболие	Чести	Редки
	Полиневропатия, загуба на памет	Много редки	-
	Периферна невропатия. Нарушения на съня (безсъние, кошмари)	С неизвестна честота	
	Миастения гравис	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Очна миастения	С неизвестна честота	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушен слух или шум в ушите	-	Редки
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Кашлица, диспнея	С неизвестна честота	-
Стомашно-чревни нарушения	Киселини	-	Чести
	Повръщане		Чести
	Коремна болка	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Малки кръвозагуби от стомашно-чревния тракт (микрокървене)		Чести
	Запек	Чести	-
	Панкреатит	Редки	-
	Диария	С неизвестна честота	Чести
	Стомашно-чревни язви, които в много редки случаи могат да доведат до перфорация		Нечести
	Стомашно-чревно кървене.		



	Стомашно-чревно възпаление		Нечести
	В случай на предходно увреждане на лигавицата на червата е възможно образуване на множество мембрани в лумена, което е предпоставка за последваща стеноза.		С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Много редки	-
	Жълтеница	Много редки	-
	Повишени чернодробни трансаминази	Редки	-
	Повишени стойности на чернодробните показатели		Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни реакции		Нечести
	Обрив	Нечести	-
	Сърбеж	Нечести	-
	Уртикария	Нечести	-
	Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота	-
	Еритема мултиформе		Много редки
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести	-
	Миопатия (включително миозит), рабдомиолиза, лупусо-подобен синдром, мускулна руптура	Редки	-
	Артралгия	Много редки	-
	Имуномедирана некротизираща миопатия	С неизвестна честота	-
	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени с руптура	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушена бъбречна функция и остра бъбречна недостатъчност	-	Много редки
	Хематурия	Много редки	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия	Много редки	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Едем	С неизвестна честота	-

¹ Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно > 5,6 mmol/l, индекс на телесната маса (BMI) >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнез за хипертония).



Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, има тенденция честотата на нежеланите реакции да зависи от дозата.

Описание на избрани нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, която е установена с тест-ленти и е предимно с тубулен произход. Повишение на съдържанието на белтък в урината от липса или следи до ++ или повече е установено при <1% от пациентите в някакъв момент по време на лечение с 10 mg или 20 mg, и приблизително при 3% от пациентите, лекувани с 40 mg. При дозата 20 mg изменение от липса или следи до + е наблюдавано малко по-често. В повечето случаи при продължаване на лечението протеинурията намалява или изчезва спонтанно. От прегледа на данните от клиничните изпитвания и натрупания опит след пускането на пазара до момента не е установена причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или задълбочаващо се бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но според данните от клиничните изпитвания хематурия се появява много рядко.

Ефекти върху скелетната мускулатура: При пациенти, лекувани с розувастатин във всякакви дози и особено при дози >20 mg, са съобщавани ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност.

При пациенти, приемащи розувастатин, е наблюдавано дозозависимо повишение на креатинкиназата (КК), което в повечето случаи е било леко, безсимптомно и преходно. Ако стойностите на КК са увеличени (>5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, при малък брой пациенти, приемащи розувастатин, е наблюдавано дозозависимо повишение на трансаминазите, което в повечето случаи е било леко, безсимптомно и преходно.

Следните нежелани реакции са съобщавани при някои статини:

- Сексуална дисфункция
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4)

Честотата на съобщаване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (предимно повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза розувастатин 40 mg.

Педиатрична популация: В 52-седмично клинично изпитване при деца и юноши, по-често са наблюдавани повишение на креатин киназата > 10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност, спрямо възрастни (вж. точка 4.4). В останалите аспекти, профилът на безопасност на розувастатин при деца и юноши е сходен с този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София



тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Розувастатин

До момента опитът от предозиране с розувастатин е ограничен.

Няма специфично лечение в случай на предозиране. Пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се прилагат необходимите поддържащи мерки. Трябва да се следят чернодробната функция и стойностите на креатинкиназата. Малко е вероятно хемодиализата да е от полза за елиминиране на розувастатин.

Ацетилсалицилова киселина

Предозиране е малко вероятно поради ниското съдържание на АСК в

Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед. Въпреки това може да се получи интоксикация (случайно предозиране) при много малки деца или терапевтично предозиране при пациенти в старческа възраст както следва: Следните се свързват със среднотежка интоксикация: замаяност, главоболие, шум в ушите, объркване и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и коремна болка).

При тежка интоксикация се наблюдават сериозни нарушения на киселинно-алкалното равновесие. Първоначалната хипервентилация води до дихателна алкалоза. След това се развива дихателна ацидоза вследствие на потискащ ефект върху центъра на дишането. Възниква и метаболитна ацидоза вследствие на наличието на салицилат. Поради факта, че за децата и бебетата често се търси медицинска помощ едва в по-късен етап на интоксикацията, те обикновено вече са достигнали етапа на ацидоза.

Може да се настъпят и следните прояви: хипертермия и потене, водещи до обезводняване, безпокойство, гърчове, халюцинации и хипогликемия. Потискане на нервната система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и дихателен арест. Леталната доза ацетилсалицилова киселина е 25-30 грама. Концентрация на салицилати в плазмата над 300 mg/l (1,67 mmol/l) предполага интоксикация.

Лечение

В случай на предозиране лечението с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед трябва да се спре и трябва да се осигури поддържащо и симптоматично лечение.

Ако е погълната токсична доза, е необходима хоспитализация. При средно тежка интоксикация може да се направи опит за предизвикване на повръщане. Ако не е успешен, се препоръчва стомашна промивка. В такъв случай се прилагат активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (с 250 mmol NaHCO₃ за 3 часа) като се следи рН на урината. При тежка интоксикация предпочитаното лечение е хемодиализа.

Трябва да се следят чернодробните показатели и стойностите на креатинкиназата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, регулиращи липидите, комбинации, АТС код: C10BX05.



Розувастатин

Розувастатин е селективен конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата - скоростоопределящия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, предшественик на холестерола. Главното място на действие на розувастатин е черният дроб, който е прицелният орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин повишава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност, като увеличава улавянето и разграждането на LDL и потиска образуването на VLDL в черния дроб, като по този начин намалява общия брой частици VLDL и LDL.

Розувастатин понижава повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Освен това понижава ApoB, неHDL-холестерола, VLDL-холестерола, VLDL-триглицеридите и повишава ApoA-I. Розувастатин понижава и съотношенията LDL-холестерол/HDL-холестерол, общ холестерол/HDL-холестерол и неHDL-холестерол/HDL-холестерол и ApoB/ApoA-I.

Терапевтичен ефект се установява до 1 седмица от започване на лечението, а 90% от максималния ефект се достига след 2 седмици. Максималният ефект обикновено се постига до 4 седмици и се поддържа след това.

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина необратимо инхибира агрегацията на тромбоцитите. Ефектът върху тромбоцитите се дължи на ацетилиране на циклооксигеназата. Това необратимо инхибира образуването на тромбоксан A₂ (стимулиращ агрегацията на тромбоцитите и съдосвиващ простагландин) в тромбоцитите. Този ефект е траен и обикновено продължава до края на общо 8-дневния живот на тромбоцита.

Парадоксално ацетилсалициловата киселина инхибира и образуването на простациклин (инхибиращ агрегацията на тромбоцитите простагландин, но със съдоразширяващо действие) в ендотелните клетки на кръвоносните съдове. Този ефект е временен.

След елиминиране на ацетилсалициловата киселина от кръвта ендотелните клетки, които имат ядра, веднага отново синтезират простациклин.

Като резултат, ниска дневна доза ацетилсалицилова киселина (< 100 mg/ден), прилагана веднъж дневно, инхибира тромбоксан A₂ в тромбоцитите без да засяга значително синтезата на простациклин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Розувастатин

Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително на 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%. По-голямата част от розувастатина се поема в черния дроб, който е основното място за синтезиране на холестерол и за елиминиране на LDL-холестерол. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатина се свързва с белтъците в плазмата, предимно с албумин.

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, се извършва с участието на транспортерните протеини [OATP1B1] и [BCRP]. При пациенти с определени генетични полиморфизми на SLCO1B1 и ABCG2



ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуалните полиморфизми на SLC01B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLC01B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не е обичайно в клиничната практика, но при пациенти, които се знае, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Ацетилсалицилова киселина

След перорално приложение ацетилсалициловата киселина бързо се абсорбира в проксималната част на тънките черва. Максимална плазмена концентрация се достига след 0,5-2 часа. Значителна част от дозата се хидролизира по време на абсорбцията в стомашната стена. Абсорбцията на АСК след перорално приложение е бърза и пълна. Храната намалява скоростта, но не и степента на абсорбция на ацетилсалициловата киселина.

Обемът на разпределение на АСК е около 0,20 l/kg телесна маса. Първият метаболит, образуван от АСК, е салициловата киселина, която има противовъзпалително действие. До 90% от нея се свързва с белтъци в плазмата, главно с албумин.

Салициловата киселина прониква бавно в ставните торбички и ставната течност. Преминава през плацентата и в кърмата.

Биотрансформация, елиминиране

Розувастатин

Малка част от розувастатина се метаболизира (приблизително 10%). Проучвания на метаболизма *in vitro* с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловения метаболизъм. CYP2C9 е главният изоензим, който участва, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Главните идентифицирани метаболити са N-деметилян и лактонови метаболити. N-деметиляният метаболит е приблизително 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се смята за клинично неактивна. Над 90% от инхибиторната активност по отношение на HMG-CoA редуктазата в кръвообращението се осъществява от розувастатин.

Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира непроменена в изпражненията (това включва абсорбираното и неабсорбираното активно вещество), а останалата част се екскретира в урината. Приблизително 5% се екскретират непроменени в урината. Времето на полуелиминиране от плазмата е около 20 часа. Времето на полуелиминиране не се удължава при по-високи дози. Средногеометричното на плазмения клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариация 21,7%). Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин се извършва с участието на мембрания транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина първоначално се хидролизира до салицилова киселина.

Полуживотът на ацетилсалициловата киселина е къс, около 15-20 минути.

Салициловата киселина се преобразува до конюгати с глицин и с глюкуронова киселина и малко до гентизинова киселина. При по-високи терапевтични дози капацитетът за преобразуване на салициловата киселина се изчерпва и фармакокинетиката е нелинейна. Това води до удължаване на времето на полуелиминиране на салициловата киселина от няколко часа до около 24 часа.

Екскрецията е предимно чрез бъбреците.

Тубулната реабсорбция на салициловата киселина е зависима от рН. Чрез алкализирване на урината количеството на екскретираната непроменена салицилова киселина се покачва от около 10% до около 80%.



Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се повишава пропорционално на дозата. Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане.

Специални популации

Възраст и пол

Възрастта и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е подобна на тази при възрастни доброволци.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двойно увеличение на медианната площ под кривата (AUC) и C_{max} на розувастатин при хора от монголоидната раса (японци, китаЙци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с европейската раса; при индусите има приблизително 1,3 пъти увеличение на медианната AUC и C_{max} . При популационен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката между европейската и негроидната раса.

Бъбречна недостатъчност

В проучване при хора с различна степен на бъбречна недостатъчност леката до умерена бъбречна недостатъчност не се е отразила на плазмената концентрация на розувастатин и на N-деметиления метаболит. Лицата с тежко увреждане (клирънс на креатинина < 30 ml/min) са имали тройно увеличена плазмена концентрация и 9 пъти по-висока концентрация на N-деметиления метаболит в сравнение със здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са били приблизително с 50% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност

В проучване при индивиди с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при лица с оценка по Child-Pugh 7 точки или по-ниска, но двама пациенти с оценки 8 и 9 по Child-Pugh са показали поне двойно повишена системна експозиция в сравнение с лица с по-малък брой точки по Child-Pugh. Липсва опит при пациенти с оценка по Child-Pugh над 9 точки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Розувастатин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са оценявани специфични изследвания за ефектите върху hERG. Следните *нежелани реакции не са установени при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, близки до нивата на експозиция в клиничната практика*: в изследвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдават хистопатологични промени в черния дроб, вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин, при мишки, плъхове и в по-малка степен с ефекти в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това при по-високи дози се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета. При плъхове е установена репродуктивна токсичност, като при токсични за майката дози, при които системната експозиция е неколккратно по-висока от експозицията при терапевтичната дозировка, са наблюдавани намалени големина, тегло и преживяемост на малките.

Ацетилсалицилова киселина

Профилът на безопасност на ацетилсалициловата киселина е добре документиран в предклинични данни. В проучванията с животни не е установено салицилатите да увреждат



други органи освен бъбреците. Ацетилсалициловата киселина е широко изследвана за възможни мутагенни и канцерогенни ефекти; не са открити доказателства за потенциални мутагенни или канцерогенни ефекти.

При различни видове животни са установени тератогенни ефекти на салицилатите (като сърдечни и скелетни малформации, гастросхиза). Описани са нарушения при имплантацията, ембрио- и фетотоксични ефекти и нарушена способност за учене при малките след експозиция по време на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Филмирана таблетка розувастатин:

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Магнезиев оксид, тежък
Кросповидон (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E 171)
Талк
Железен оксид, жълт (E 172)
Лецитин (соев)
Железен оксид, червен (E 172)
Ксантанова гума
Черен железен оксид (E 172)

Таблетка ацетилсалицилова киселина:

Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина

Капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E 171)
Индигодин (E 132)
Жълт железен оксид (E 172)

Черно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Концентриран разтвор на амоняк
Черен железен оксид (E 172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер Полиамид-Алуминий-Поливинилхлорид (ламинат) и алуминиево покриващо фолио:
10, 28, 30, 56, 60, 90 или 100 капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210176 - Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 5 mg/100 mg

Reg. № 20210177 - Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 10 mg/100 mg

Reg. № 20210178 - Розувастатин/Ацетилсалицилова киселина Адамед 20 mg/100 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

