ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АспіРоза®

Склад:

діючі речовини: розувастатин, ацетилсаліцилова кислота;

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

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

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

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

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

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

допоміжні речовини:

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

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

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

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

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

Капсули по 5 мг/100 мг:

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

Кожна капсула містить дві таблетки:

– таблетка розувастатину 5 мг: таблетка круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкрита плівковою оболонкою коричневого кольору;

– таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

Капсули по 10 мг/100 мг:

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

Кожна капсула містить дві таблетки:

– таблетка розувастатину 10 мг: таблетка круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкрита плівковою оболонкою коричневого кольору;

– таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

Капсули по 20 мг/100 мг:

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

Кожна капсула містить три таблетки:

– дві таблетки розувастатину 20 мг разом (по 10 мг кожна): таблетки круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричневого кольору;

– таблетка ацетилсаліцилової кислоти 100 мг: овальна двоопукла таблетка білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Ліпідомодифікуючі засоби. Ліпідомодифікуючі засоби, комбінації. Ліпідомодифікуючі засоби у комбінації з іншими лікарськими засобами. Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота.

Код АТХ С10ВХ05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Розувастатин

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

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

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

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

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу IIa та IIb

(відкоригована середньовідсоткова зміна порівняно з початковим рівнем)

Доза	N	ХС-ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС-ЛПВЩ	ТГ	ХС-не ЛПВЩ	апоВ	апоА-І
Плацебо	13	–7	–5	3	–3	–7	–3	0
5	17	–45	–33	13	–35	–44	–38	4
10	17	–52	–36	14	–10	–48	–42	4
20	17	–55	–40	8	–23	–51	–46	5
40	18	–63	–46	10	–28	–60	–54	0

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

Ацетилсаліцилова кислота

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

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

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

Після виведення АСК з крові, зародкові ендотеліальні клітини повторно синтезують простациклін. Як результат, разова, низька добова доза АСК (< 100 мг/добу) пригнічує тромбоксан А2 у тромбоцитах, не впливаючи суттєво на синтез простацикліну.

Фармакокінетика

Розувастатин

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

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

Метаболізм. Розувастатин зазнає незначного метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому Р450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

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

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

Особливі групи пацієнтів

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

Раса. Дослідження фармакокінетики виявили, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) медіанні значення AUC та C_{max} приблизно вдвічі

вищі, ніж у європейців; в індійців медіанні значення AUC та C_{max} підвищені приблизно в 1,3 раза. Аналіз популяційної фармакокінетики не виявив клінічно значущої різниці між пацієнтами європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок. У дослідженні з участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту в осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. В осіб із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмові концентрації розувастатину були в 3 рази, а рівні N-десметил-метаболіту в 9 разів вищими, ніж у здорових добровольців. Рівноважні плазмові концентрації розувастатину у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

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

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

Ацетилсаліцилова кислота

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

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

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

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

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

При більш високих терапевтичних дозах метаболічний потенціал саліцилової кислоти підвищується і фармакокінетика стає нелінійною. Це збільшує видимий період напіввиведення саліцилової кислоти з кількох годин приблизно до 24 годин.

Виведення. АСК майже повністю виводиться нирками у формі саліцилової кислоти (близько 10 %), саліцилсечової кислоти (близько 75 %) та кон'югатів саліцилсечової кислоти (близько

10 %). Канальцева реабсорбція саліцилової кислоти залежить від pH. Якщо сеча лужна, відсоток незміненої саліцилової кислоти у виділеній сечі може збільшитися приблизно з 10 % до 80 %.

Доклінічні дані

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

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

Клінічні характеристики

Показання

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

Протипоказання

Пов’язані з комбінацією діючих речовин

- Підвищена чутливість до розувастатину, саліцилатів, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) або до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу.

- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

- Період вагітності або годування груддю. Також протипоказано застосовувати жінкам, репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Пов’язані з розувастатином:

- Активні захворювання печінки, включаючи нез’ясоване стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ та будь-яке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, що перевищує в 3 рази верхню межу норми.

- Міопатія. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

– помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну (КК) < 60 мл/хв);

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м’язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації лікарського засобу у плазмі крові;

– належність до монголоїдної раси. Пацієнтам монголоїдної раси протипоказане застосування дози розувастатину 40 мг;

– супутнє застосування фібратів.

- Супутнє лікування софосбувіром, велпатасвіром, воксилапревіром або циклоспорином.

Пов’язані з ацетилсаліциловою кислотою:

- Астма, риніт, носові поліпи в анамнезі; протипоказано застосовувати пацієнтам з мастоцитозом в анамнезі, у яких при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти можуть виникнути важкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами, зниженням тиску, тахікардією та блюванням).

- Гостра чи рецидивна пептична виразка та/або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі, інші типи кровотеч, зокрема цереброваскулярний крововилив.

- Геморагічний діатез, порушення згортання, такі як гемофілія та тромбоцитопенія.

- Печінкова недостатність тяжкого ступеня.

- Застійна серцева недостатність тяжкого ступеня.

- Подагра.

- Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Розувастатин

Вплив супутніх препаратів на розувастатин

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування лікарського засобу АспіРоза® з 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», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Лікарський засіб АспіРоза® протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру / 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування лікарського засобу АспіРоза® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози розувастатину, з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

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

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (> або рівні 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 розпочинати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування розувастатину в дозуванні 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між лікарським засобом АспіРоза® та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні лікарські засоби

Одночасне застосування розувастатину із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після застосування розувастатину. Клінічну значущість цієї взаємодії не вивчали.

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

Тикагрелор

Показано, що тикагрелор підвищує концентрацію розувастатину, що може призвести до підвищення ризику міопатії. Слід зважити користь від профілактики серйозних несприятливих серцево-судинних подій у порівнянні з ризиками, пов'язаними з підвищенням концентрації розувастатину у плазмі крові.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

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

При необхідності застосування лікарського засобу АспіРоза® з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу лікарського засобу АспіРоза® потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція розувастатину (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 з 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 до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини)

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази

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
Терифлуномід	Дані відсутні	↑ 2,5 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
Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Фостаматиніб 100 мг двічні на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
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*
Елтромбопак 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	Дані відсутні	↑ 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 застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 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 супутні лікарські засоби

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

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

Інші лікарські засоби

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

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

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Ацетилсаліцилова кислота

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

Протипоказані комбінації

У разі застосування АСК з *метотрексатом у дозах 15 мг/тиждень і більше* підвищується гематологічна токсичність метотрексату (внаслідок зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з

протеїнами плазми) (див. розділ «Протипоказання»).

Комбінації, які не рекомендуються

- *Урикозуричні засоби* (наприклад, *бензбромарон, пробенецид, сульфінпіразон):* з огляду на зниження ефективності внаслідок конкурентної дії на виведення сечової кислоти через ниркові канальці одночасне застосування АСК з урикозуричними препаратами не рекомендується.

- У разі одночасного застосування з АСК відбувається підвищення рівнів *фенітоїну* і *вальпроату* у плазмі крові. При одночасному застосуванні з *вальпроєвою кислотою* АСК витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми крові, знижуючи метаболізм останньої. Внаслідок цього плазмові рівні вальпроату підвищуються, що призводить до збільшення частоти розвитку побічних реакцій з появою ознак інтоксикації, таких як тремор, ністагм, атаксія та зміни особистості.

- Можуть розвинутися фармакодинамічні взаємодії між *СІЗЗС* та АСК, що підвищує ризик розвитку кровотечі внаслідок синергічного впливу.

- У разі одночасного застосування з АСК відбувається підвищення концентрації у плазмі крові *дигоксину* внаслідок зниження ниркової екскреції.

- У разі одночасного застосування з АСК *антидіабетичних засобів* (наприклад *інсулін, сульфонілсечовина)* можливе зниження рівня цукру в крові.

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю

- *Діуретичні засоби* у комбінації з високими дозами АСК: зниження дії діуретичних засобів. Є ризик гострої ниркової недостатності через зменшення швидкості клубочкової фільтрації, як наслідок зниження синтезу простагландинів у нирках. Зниження ефективності може бути спричинене *антагоністами альдостерону* (*спіронолактон* і *канреноат калію*) або *петльовими діуретиками* (наприклад, *фуросемідом*). На початку лікування пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини; слід контролювати функцію нирок.

- *Системні глюкокортикостероїди*: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч. Зниження рівня саліцилатів у крові під час терапії кортикостероїдами, ризик передозування саліцилатами після припинення терапії глюкокортикостероїдами (за винятком гідрокортизону як замісної терапії хвороби Аддісона).

- *Метотрексат у дозах менше 15 мг/тиждень:* супутнє застосування метотрексату та АСК підвищує гематологічну токсичність метотрексату за рахунок зменшення ниркового кліренсу метотрексату ацетилсаліциловою кислотою. Протягом перших тижнів використання комбінованої терапії слід контролювати тижневий аналіз крові. Слід проводити ретельний моніторинг у разі навіть легкої ниркової дисфункції, а також у пацієнтів літнього віку.

- *Гепарин:* у пацієнтів, які одночасно приймають АСК та гепарин у терапевтичних дозах, а також у пацієнтів літнього віку підвищується ризик кровотечі. При сумісному застосуванні слід ретельно контролювати міжнародне нормалізоване співвідношення, активований частковий тромбопластиновий 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 АПФ та β-блокатори):* у разі одночасного застосування АспіРози® та зазначених лікарських засобів рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск у пацієнта та коригувати дозу за необхідності.

- Посилення дії *барбітуратів, літію, сульфонамідів* та *трийодтироніну*.

- Подовження періоду напіввиведення з плазми крові *пеніциліну*.

Особливості застосування

Розувастатин

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися високими 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 виникнення серйозних побічних явищ з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях була вища при застосуванні дози розувастатину 40 мг. У таких випадках слід регулярно перевіряти функцію нирок у пацієнта.

Міастенія гравіс

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «**de novo**» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію **(див. розділ «Побічн**і реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу АспіРоза®**. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.**

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку кістково-м’язової системи, наприклад: міалгія, міопатія, зрідка − рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин, особливо у дозах більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначали при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Оскільки є можливість фармакодинамічної взаємодії, таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота виникнення рабдоміолізу, пов’язаного із застосуванням розувастатину, вища при застосуванні дози 40 мг.

Визначення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рівень КФК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КФК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні рівні КФК значно підвищені > 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН), протягом 5–7 днів необхідно зробити повторний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує що початкове значення КФК більше ніж у 5 разів перевищує ВНМ, починати лікування не слід.

Перед початком лікування

Лікарський засіб АспіРоза®, як і інші засоби, що містять 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 тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА- редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– вік > 70 років;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів лікарського засобу у плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);

– супутнє застосування фібратів.

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

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про м’язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КФК. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо рівні КФК значно підвищені (> 5 × ВМН) або якщо симптоми з боку

м’язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КФК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КФК до норми можна поновити терапію лікарським засобом АсіпРоза® або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій ефективній дозі та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вказаних симптомів непотрібний. Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії під час або після терапії статинами, в тому числі розувастатином. Клінічними проявами імуноопосередкованої некротичної міопатії є слабкість проксимальних м’язів та підвищення рівня КФК у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Немає доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру комбінації розувастатину та супутніх лікарських засобів. 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, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати лікарський засіб АспіРозу® у комбінації із гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні лікарського засобу у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов’язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

АспіРозу® не слід застосовувати сумісно із 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 (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають будь-які симптоми м’язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідна пролонгована системна дія фузидової кислоти, наприклад для лікування тяжких інфекцій, одночасне застосування АспіРози® та фузидової кислоти можливе тільки під ретельним медичним наглядом.

АспіРозу® 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).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які могли бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу потрібно поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і здійснювати ретельний нагляд за станом пацієнтів під час лікування. Якщо виникають ознаки й симптоми, що вказують на цю реакцію, потрібно негайно припинити застосування лікарського засобу та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як ССД або DRESS, у зв'язку із застосуванням розувастатину, такому пацієнту лікування лікарським засобом АспіРоза®, відновлювати не можна.

Вплив на печінку

Які і інші продукти, що містять інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, АспіРозу® 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 потому. Застосування лікарського засобу слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота виникнення серйозних явищ з боку печінки (переважно підвищення рівня трансаміназ печінки) вища 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 лікарським засобом АспіРоза®.

Зрідка повідомляли про летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин. Якщо на тлі лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки з клінічною симптоматикою та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею, слід негайно припинити застосування розувастатину. Якщо інші причини не виявлено, не слід поновлювати лікування АспіРозою®.

Расова належність

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

Інгібітори протеази

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

Непереносимість лактози

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

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 та 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 і у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричиняти гіперглікемію, яка потребуватиме лікування. 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^2, 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 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. У дослідженнях у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КФК > 10 від ВНМ та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Не застосовувати лікарський засіб дітям (віком до 18 років) (див. розділ «Діти»).

Ацетилсаліцилова кислота

Одночасне застосування лікарського засобу АспіРоза® і антикоагулянтів або інших препаратів, що змінюють гемостаз (наприклад, варфарин, тромболітичні та антитромбоцитарні засоби, протизапальні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)), 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 у шлунково-кишковому тракті.

Гіперчутливість до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів, а також алергія на інші речовини. Також необхідно ретельно стежити за станом здоров’я пацієнтів з 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, які збільшують ризик розвитку виразок (такі як пероральні кортикостероїди, СІЗЗС та деферазирокс), 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, які можуть бути летальними. 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 функції печінки слід регулярно проводити у пацієнтів з легкою або середньою печінковою недостатністю.

У разі порушення у пацієнта функції нирок або порушення серцево-судинного 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 під час 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, яку визначають для кожного конкретного випадку, але зазвичай це 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 пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази АСК кислота може спричиняти гемоліз або гемолітичну анемію. Фактори збільшення ризику гемолізу включають високі дози препарату, гарячку 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 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.

Про випадки виникнення серйозних побічних реакцій з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, рідко повідомлялося у зв’язку з 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.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Пацієнти з рідкісними спадковими вадами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Лікарський засіб протипоказаний до застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього препарату, лікування слід негайно припинити.

Вагітність

Розувастатин

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину значно впливають на розвиток 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.

Ацетилсаліцилова кислота

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викидня, вад серця та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності.

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.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування ацетилсаліцилової кислоти може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування.

У разі застосування інгібіторів синтезу простагландинів після 20-го тижня вагітності рекомендується:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога коротшого періоду часу;

- допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу ацетилсаліцилової кислоти протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу АспіРоза® слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Протягом III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити

ризики:

Ризики для плода

- Серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

- ниркова недостатність у плода та новонародженого;

Ризики для матері наприкінці вагітності та для новонародженого

- Можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при дуже низьких дозах;

- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки чи подовження пологів.

Отже, лікарський засіб АспіРоза® протипоказаний протягом вагітності (див. Розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Даних щодо проникнення розувастатину у грудне молоко людини немає.

Саліцилати проникають 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

Ацетилсаліцилова кислота не впливає на здатність керування автотранспортом та іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози

Рекомендована доза лікарського засобу АспіРоза® – 1 капсула на добу. Лікарський засіб можна приймати в будь-який час доби під час їжі. Капсули слід запивати великою кількістю рідини; їх не слід дрібнити, розламувати або розжовувати.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої необхідно дотримуватися і протягом лікування.

Комбінована фіксована доза препарату не підходить для початкової терапії.

Перед переходом на фіксовану комбінацію стан пацієнта необхідно контролювати стабільними

дозами монокомпонентних препаратів, які застосовуються одночасно.

Дозування лікарського засобу АспіРоза® повинно бути тотожним дозам розувастатину та АСК, які застосовувались у вигляді монокомпонентних препаратів на момент переходу.

При виборі початкової дози слід враховувати рівні холестерину в кожного окремого пацієнта та ризик серцево-судинних порушень у майбутньому, а також імовірність розвитку небажаних реакцій. Якщо з будь-яких причин потрібна корекція дози будь-якої з активних речовин комбінації (наприклад, нещодавно діагностоване захворювання, пов'язане з лікуванням, зміна стану пацієнта або взаємодія препаратів), слід повторно застосовувати окремі компоненти для встановлення дози.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози з огляду на вік не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Застосування АспіРози® пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок протипоказано.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

Застосування лікарського засобу АспіРоза® пацієнтам із тяжким порушенням функції або активними захворюваннями печінки протипоказане.

Не спостерігалося підвищення системної експозиції розувастатину у пацієнтів з оцінкою за шкалою Чайлда–П'ю 7 або менше балів. Однак в осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда–П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільно оцінити функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам з оцінкою більше 9 балів за шкалою Чайлда–П'ю відсутній.

Раса

У пацієнтів з Азії спостерігалася підвищена системна експозиція розувастатину.

Генетичний поліморфізм

Було показано, що генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA пов'язані зі збільшенням експозиції розувастатину. Пацієнтам із такими типами поліморфізму рекомендується застосовувати меншу добову дозу лікарського засобу АспіРоза® (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти зі схильністю до розвитку міопатії

Оскільки рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів із факторами ризику розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»), рекомендовано застосовувати окремі компоненти для встановлення дози.

Доза 40 мг розувастатину протипоказана деяким із таких пацієнтів (див. розділ

«Протипоказання»).

Супутнє застосування

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (зокрема рабдоміолізу) зростає при супутньому застосуванні розувастатину із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії з цими транспортними білками (наприклад, циклоспорином та певними інгібіторами протеази, в тому числі комбінаціями ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). По можливості, слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію лікарським засобом. Якщо супутнього застосування цих лікарських засобів із АспіРозою® уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідно відкорегувати дозу лікарського засобу АспіРоза® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Більш високі дози АСК зменшують позитивний ефект розувастатину, тому слід уникати додаткових доз АСК.

Діти

Безпека та ефективність застосування комбінації розувастатину/ АСК для дітей (віком до 18 років) не встановлені.

Не застосовувати лікарський засіб дітям (віком до 18 років).

Передозування

Розувастатин

На даний час досвід лікування передозування розувастатину обмежений; специфічного лікування немає, терапія симптоматична.

Потрібно контролювати функції печінки та рівні КФК. Гемодіаліз неефективний.

Ацетилсаліцилова кислота

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

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

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

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

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

Абсорбція АСК може уповільнюватися у зв'язку з затримкою шлункового вивільнення або формуванням конкрементів у шлунку.

Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі крові. Необхідно проводити газовий аналіз 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 електролітів. Застосування глюкози, бікарбонату натрію на ранніх стадіях для корекції ацидозу і для прискорення виведення (pH сечі > 8), покращення діурезу, охолодження на тлі гіпертермії, бензодіазепін при судомах.

Можливий гемодіаліз у разі тяжкої інтоксикації (виведення АСК).

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

Побічні реакції

Усі побічні реакції приведено за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Побічні реакції, пов'язані з розувастатином:

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

З боку органів зору: частота невідома: очна міастенія.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко: тромбоцитопенія.

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

З боку ендокринної системи: часто: цукровий діабет[1].

З боку психіки: частота невідома: депресія.

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

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: рідко: підвищення рівня печінкових трансаміназ; рідкісні: жовтяниця, гепатит[4, 5].

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

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

З боку нирок та сечовидільної системи: рідкісні: гематурія[2, 5].

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

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

Побічні реакції, пов'язані з ацетилсаліциловою кислотою:

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

Через антиагрегаційний вплив АСК підвищується ризик кровотечі. Спостерігалися кровотечі, такі як періопераційні кровотечі, гематоми, носові кровотечі, урогенітальні кровотечі, кровотечі з ясен.

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

З боку крові та лімфатичної системи: часто: подовження часу кровотечі; рідко: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, лейкопенія, апластична анемія, залізодефіцитна анемія[6].

З боку імунної системи: нечасто: астма; рідко: реакції гіперчутливості, такі як

еритематозні/екзематозні шкірні реакції, кропив'янка, риніт, закладеність носа, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, зниження артеріального тиску до стану шоку; рідкісні: шкірні реакції тяжкого ступеня, включаючи ексудативну мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз[8].

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

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

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

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

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

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

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

З боку органів зору: рідко: порушення зору.

[1] Частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

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

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

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

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

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

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

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:

– розлад статевої функції;

– окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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

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

–

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Адамед Фарма С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Вул. Маршала Юзефа Пілсудського 5, Паб’яніце, 95–200, Польща.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.