

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РосстАаси 5 mg/100 mg твърди капсули
RosstAacy 5 mg/100 mg hard capsules

РосстАаси 10 mg/100 mg твърди капсули
RosstAacy 10 mg/100 mg hard capsules

РосстАаси 20 mg/100 mg твърди капсули
RosstAacy 20 mg/100 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230098/99/100
Разрешение №	62452-4, 12-05-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РосстАаси 5 mg/100 mg: Всяка твърда капсула съдържа 5 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (rosuvastatin calcium) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

РосстАаси 10 mg/100 mg: Всяка твърда капсула съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (rosuvastatin calcium) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

РосстАаси 20 mg/100 mg: Всяка твърда капсула съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (rosuvastatin calcium) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

Помощно вещество с известно действие:

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

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

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

РосстАаси 20 mg /100 mg: твърди желатинови капсули, размер 0, с бяло непрозрачно тяло с черен надпис "ASA 100" и зелено непрозрачно капаче с черен надпис "RSV 20". Всяка капсула съдържа



една бяла или почти бяла, двойноизпъкнала, елипсовидна, необвита таблетка ацетилсалицилова киселина и две кафяви, двойноизпъкнали, кръгли таблетки розувастатин 10 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

РосстАаси е показан за вторична превенция на сърдечно-съдови събития, като заместителна терапия при възрастни пациенти, адекватно контролирани с еквивалентни терапевтични дози от монокомпонентите, приемани едновременно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза от РосстАаси е една капсула на ден.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходящ за начална терапия.

Преди да се премине към РосстАаси, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози от монокомпонентите, приемани едновременно. Дозировката на РосстАаси трябва да се основава на дозата на отделните компоненти от комбинацията към момента на преминаване.

Ако по някаква причина е необходима промяна на дозировката за някое от активните вещества от фиксирания комбинация (напр. свързано с новодиагностицирано заболяване, промяна на състоянието на пациента или поради лекарствено взаимодействие), трябва да се използват отново отделните компоненти, за да се определи дозировката.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Употребата на РосстАаси при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дозировки (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Употребата на РосстАаси при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана за всички дозировки.

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 7 или по-ниска. Въпреки това, при пациенти с оценка на Child-Pugh 8 и 9 е наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се оцени бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. РосстАаси е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Етнически различия

При азиатци се наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известни са специфични видове генетични полиморфизми, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, за които е известно, че имат такива



специфични видове полиморфизъм, се препоръчва приложение на по-ниска дневна доза 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 взаимодействие 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). Когато е възможно, трябва да се използват алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се обмисли временно прекъсване на терапията с розувастатин. В ситуации, при които не може да се избегне едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от едновременната терапия и коригиране на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

По-високите дози ацетилсалицилова киселина отслабват благоприятните ефекти на розувастатин, поради което приемането на допълнителни дози ацетилсалицилова киселина трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

РосстАаси може да се приема по всяко време на деня и трябва да се приема с храна. Капсулите трябва да се поглъщат с много течност и не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свързани с компонента розувастатин:

- активно чернодробно заболяване, включително необяснимо, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко повишаване на серумните трансаминази, което надвишава три пъти горната граница на нормата (ULN);
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min);
- миопатия;
- при пациенти, получаващи съпътстваща комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- едновременно лечение с циклоспорин;
- бременност и кърмене, и при жени в детороден възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки;
- свръхчувствителност към розувастатин.

Свързани с компонента ацетилсалициловата 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 тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване, хипотония, тахикардия и повръщане);
- активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва и/или стомашно-чревен кръвоизлив, или други видове кръвене, като мозъчносъдови кръвоизливи;
- хеморагична диатеза; нарушения в коагулацията като хемофилия и тромбоцитопения;
- тежко чернодробно или бъбречно увреждане;
- тежка декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- метотрексат, използван в дози > 15 mg /седмично (вж. точка 4.5);



- дози > 150 mg ацетилсалицилова киселина/ден по време на третия триместър от бременността. (вж. точка 4.6).

Свързани с РосстАаси:

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

РосстАаси 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

Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-специално 40 mg, е наблюдавана протеинурия, с предимно тубулен произход, която е установена при изследване с тест-ленти, и която в повечето случаи е с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията прогнозира развитието на остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозните бъбречни събития е по-висока при доза от 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза) са съобщени при пациенти, лекувани с розувастатин след приложение на всички дози и по-специално с дози >20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо повишено внимание при комбинираното им използване.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (КК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друга възможна алтернатива за увеличение на КК, което може да обърка интерпретацията на резултата. Ако нивата на КК са значително повишени на изходно ниво (> 5xULN), трябва да се направи тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторният тест потвърди изходно ниво на КК > 5xULN, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

РосстАаси, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да бъде предписан с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия и/или рабдомиолиза, поради съдържанието на розувастатин. Таки фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- анамнеза за мускулно увреждане с други HMG-CoA редуктазни инхибитори или фибрати;
- злоупотребата с алкохол;
- възраст над 70 години;
- състояния, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременно приложение с фибрати.

При такива пациенти трябва да се има предвид съотношението полза/риск от лечението и се препоръчва наблюдение на пациента по време на лечението. Ако преди лечението се открият значително повишени нива на КК (> 5xULN), терапия не трябва да се започва.

По време на лечението

Пациентите трябва незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да



се измерят нивата на КК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на КК са значително повишени ($> 5 \times \text{ULN}$) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на КК са $\leq 5 \times \text{ULN}$). Ако симптомите отзвучат и нивата на КК се нормализират, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, в най-ниската доза под непосредствено наблюдение. Рутинно наблюдение на нивата на КК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM), по време на лечението или след спиране на статини, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, която персистира, въпреки спиране на лечението със статини.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Въпреки това, увеличение на честота на миозит и миопатия е наблюдавано при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибринова киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимицотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това, комбинацията от розувастатин/ацетилсалицилова киселина и гемфиброзил не е препоръчителна. Полза от допълнително снижаване на липидите нива, в резултат от комбинираното приемане на РосстАаси с фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно преценено спрямо потенциалния риск от подобни комбинации (вж. точки 4.5 и 4.8).

РосстАаси не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидинова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително и с летален изход) (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани веднага да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите. Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (напр. лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно приложение на РосстАаси и фузидова киселина, трябва да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

РосстАаси не трябва да се употребява при пациенти с остро сериозно състояние, предполагащо миопатия или предразполагащо към развитие на бъбречна недостатъчност, вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма хирургическа интервенция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Чернодробни ефекти

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, РосстАаси трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи голямо количество алкохол и/или с анамнеза за чернодробно заболяване.

Препоръчително е да се направят изследвания на чернодробна функция и преди, и 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. РосстАаси трябва да се преустанови или дозата на розувастатин трябва да се понижи, ако нивото на серумните трансаминази надвишава три пъти ULN.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с РосстАаси.



Етнически различия

Фармакокинетичните проучвания показват повишение на експозицията на розувастатин при пациенти от азиатската раса, в сравнение с европейската раса.

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се има предвид, както ползата от липидопонижаване чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишаване на плазмената концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с протеазни инхибитори, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват: диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и фебрилитет). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас лекарства повишават нивата на кръвната захар и при някои пациенти, с висок риск от бъдещ диабет могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които е необходимо лечение на диабет. Този риск, обаче, е незначителен в сравнение с понижаването на съдовия риск и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани едновременно клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.

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

Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесна маса) и вторични белези на половото съзряване по скалата на Танер при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до двугодишен период. След две години на лечение, по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

В клинично изпитване при деца и юноши, приемащи розувастатин за 52 седмици, повишения на КК >10xULN и мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често, в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са докладвани при розувастатин. По време на предписването, пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тази реакция, лечението с РосстАаси трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS или DRESS при употребата на РосстАаси, лечението с РосстАаси не трябва да се възобновява при този пациент в нито един момент.



Ацетилсалицилова киселина (ASA)

Едновременното лечение с антикоагуланти (кумаринови производни, хепарин) не се препоръчва и по принцип трябва да се избягва. Ако едновременната употреба не може да се избегне е показано често наблюдение на Международното Нормализирано Съотношение (INR) и пациентите трябва да бъдат предупредени да следят за поява на признаци на кървене, особено в стомашно-чревния тракт.

Трябва да се внимава при пациенти със свръхчувствителни към други аналгетици/противовъзпалителни /антиревматични лекарства или други алергенни вещества (вж. точка 4.3). Необходимо е внимателно медицинско наблюдение при пациенти с предшестващи алергии (напр. кожни реакции, сърбеж, уртикария), астма, сенна хрема, оток на носната лигавица (назални полипи) или хронично белодробно заболяване.

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна язва и/или стомашно-чревни кръвоизливи трябва да избягват използването на ASA (което може да причини дразнене на стомашната лигавица и кървене).

Трябва да се внимава при пациенти с чернодробна недостатъчност (тъй като ASA се метаболизира главно през черния дроб, вж. точка 5.2).

При пациенти с нарушена бъбречна функция или с нарушена сърдечно-съдови циркулация (напр. бъбречно съдово заболяване, застойна сърдечна недостатъчност, хиповолемия, голяма операция, сепсис или големи хеморагични събития): ацетилсалициловата киселина може допълнително да увеличи риска от бъбречно увреждане или остра бъбречна недостатъчност.

Не се препоръчва едновременното приложение на това лекарство с урикозурични средства като бензбромарон, пробенецид и сулфинпиразон (вж. точка 4.5).

ASA трябва да се използва с повишено внимание при много силно менструално кървене.

За предпочитане е да се спрете употребата на ASA преди хирургична процедура (включително изваждане на зъб) поради риск от продължително време на кървене или усилване на кървенето. Продължителността на прекъсването на лечението трябва да се определя за всеки отделен случай, но обикновено е една седмица.

Възможна връзка между ASA и синдрома на Рей, когато се дава на деца. Синдромът на Рей е много рядко заболяване, което засяга мозъка и черния дроб, и може да бъде фатално. Росстаа си не трябва да се дава на деца и юноши с фебрилни заболявания, освен когато това е специално указано от лекар и само ако други мерки са неефективни (вж. точка 4.2).

При пациенти с тежък дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа: ацетилсалициловата киселина може да предизвика хемолиза или хемолитична анемия. Факторите, които могат да повишат риска от хемолиза, включват висока доза, фебрилитет или остри инфекции.

Алкохолът може да увеличи риска от стомашно-чревни увреждания, когато се приема едновременно с ASA. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно рисковете от стомашно-чревни увреждания и кървене, докато приемат розувастатин плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени заболявания, свързани с 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 компонента **розувастатин**



Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлуксния транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Циклоспорин: При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-висока от тази, наблюдавана при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които приемат едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки че, точният механизъм на взаимодействието не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може силно да увеличи експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир), по време на фармакокинетичното проучване при здрави доброволци се асоциира с приблизително трикратно и седемкратно нарастване в равновесните AUC и C_{max} на розувастатин. Едновременната употреба на розувастатин и някои комбинации на протеазни инхибитори, може да се има предвид след внимателно обмисляне на коригиране на дозата на розувастатин на база на очакваното увеличение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременната употреба на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишаване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите лекарствени продукти от групата на фибратите и липодопонижаващите дози (в дози ≥ 1 g на ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно, защото могат да предизвикат появата на миопатия и при монотерапия.

Езетимиб: Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до увеличение до 1,2 пъти на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Въпреки това, не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между РосстаАси и езетимиб, което води до нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди: Едновременното приложение на розувастатин и антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидните лекарства са давани 2 часа след приема на РосстаАси. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено.

Еритромицин: Едновременната употреба на розувастатин и еритромицин води до 20% намаляване на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да бъде причинено от увеличен чревен мотолитет, вследствие на приемането на еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от *in vivo* и *in vitro* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е лош субстрат за тези изоензими. Затова не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат от цитохром P450-медирания метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).



Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1):
 Когато е необходимо да се прилагат едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се коригират. Започва се с доза 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното увеличение на експозицията (AUC) приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвиши тази на дневната доза от 40 mg розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация от атазанавир/ритонавир (3,1 пъти повишение).

Таблица 1: Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания.

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни	10 mg, еднократна доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg 2 пъти дневно до 200 mg 2 пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни	5 mg, еднократна доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1 пъти ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	2,8 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg /ритонавир 100 mg веднъж дневно/дасабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел натоварваща доза с 300 mg, последвано от 75 mg след 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑



Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg един път дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Баикалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓
* Данните, дадени като x-пъти промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин. Повишението е посочени като „↑“, без промяна като „↔“, понижението като „↓“. ** Няколко проучвания за взаимодействия са проведени с различни дозировки розувастатин, а таблицата представлява най-значимото съотношение.		

Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К: подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титриране на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишаване на Международното Нормализирано Съотношение (INR). Прекратяването на лечението или понижаване на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаляване на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременната употреба на розувастатин и перорален контрацептив, води до повишаване на AUC на етинилестрадиол.



норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат предвид, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и ХЗТ, ето защо, подобен ефект не трябва да бъде изключен като вероятен. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана при жени в клинични изпитвания и била понесена добре.

Други лекарствени продукти

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

Фузидова киселина: Проучвания за взаимодействията с розувастатин и фузидова киселина не са провеждани. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход).

Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечението с фузидова киселина (вж. раздел 4.4).

Свързани с компонента ацетилсалициловата киселина:

Употребата на няколко инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, напр. ASA, НСПВС, тиклопидин, клопидогрел, тирофибан, ептифибатид увеличава риска от кървене, също както тяхната комбинация с хепарин и неговите производни (хирудин, фондапаринукс), перорални антикоагуланти и тромболизи. Клиничните и биологичните параметри на хемостазата трябва редовно да се проследяват при пациенти, които получават лечение с тромболитици.

Противопоказани комбинации

Метотрексат (използван в дози > 15 mg /седмично): комбинираният прием на метотрексат и ASA повишава хематологичната токсичност на метотрексат, поради намаления бъбречния клирънс на метотрексат от АСК. Ето защо, едновременната употреба на метотрексат с РосстАси е противопоказана (вж. точка 4.3).

Комбинации, които не се препоръчват

Урикозурични лекарства (бензбромарон, пробенецид и сулфинпиразон): намален ефект на екскрецията на пикочна киселина чрез конкуренция за елиминиране чрез бъбречните тубули. Следователно, едновременната употреба на РосстАси с урикозурични лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Валпроева киселина: повишен риск от нежелани реакции поради изместване от нейното място на свързване с плазмените протеини от салицилатите.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs): повишен риск от стомашно-чревно кървене поради синергичен ефект.

Дигоксин: повишаване на плазмените концентрации.

Антидиабетни средства: повишен риск от хипогликемични ефекти.

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Диуретици: риск от остра бъбречна недостатъчност поради намалена гломерулна филтрация чрез намален синтез на бъбречните простагландини. Хидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция в началото на лечението. Намаляването на ефекта може да бъде причинено от антагонисти на алдостерона (спиронолактон и калиев канреноат) или от бримкови диуретици (напр. фуросемид).



Системни глюкокортикостероиди: едновременно приложение на стероиди (с изключение на хидрокортизон, използван като заместителна терапия при болест на Адисон): повишен риск от гастроинтестинални нежелани реакции.

Метотрексат (в дози под 15 mg/седмично): комбинираният прием на метотрексат и ацетилсалицилова киселина може да повишава хематологичната токсичност на метотрексат поради намаления бъбречен клирънс на метотрексат от ASA. Необходимо е ежеседмично да се проверява кръвната картина през първите седмици на комбинираното лечение. Засилено мониториране при наличие дори на леко увредена бъбречна функция, както и при пациенти в старческа възраст.

Метамизол може да намали ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация, когато се приема едновременно. Поради това тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниски дози аспирин за кардиопротекция.

Хепарин, използван в терапевтична доза или при пациенти в старческа възраст: когато ASA се прилага едновременно с хепарин, в терапевтични дози или при пациенти в старческа възраст, съществува повишен риск от кървене. Трябва да се провежда внимателно проследяване на INR, aPTT и/или времето на кървене в случай на едновременно приложение на двете лекарства.

Комбинации, които трябва да се вземат предвид

Перорални антикоагуланти (кумаринови производни, хепарин в превантивна доза), *други антитромбоцитни антиагрегати и други тромболитици:* повишен риск от кървене.

НСПВС: повишен риск от кървене и увреждане на стомашно-чревната лигавица и удължаване на времето на кървене.

Антиациди: антиацидите могат да увеличат бъбречната екскреция на ASA чрез алкалиране на урината.

Алкохол: употребата води до допълнително увреждане на стомашно-чревната лигавица и увеличаване на времето на кървене.

Ибупрофен: данните от проведените проучвания сочат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ацетилсалицилова киселина в ниски дози върху тромбоцитната агрегацията, когато се приемат едновременно. Въпреки това, ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на данни *ex vivo* за клинични ситуации, показват, че не могат да се правят категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен. Счита се, че няма клинично значим ефект при нередовната употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на РосстАаси е противопоказан по време на бременност и кърмене. (вижте раздел 4.3).

Бременност

Розувастатин

Жените в детеродна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям, в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност на розувастатин (вж. точка 5.3). Ако по време на лечението с този лекарствен продукт настъпи бременност, лечението трябва незабавно да се преустанови.



Ацетилсалицилова киселина

Безопасността от употребата на ацетилсалициловата киселина по време на бременност при хора не е установена. Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрио/феталното развитие.

Данни от епидемиологични изследвания сочат, че съществува повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастросхизис след употреба на инхибитор на синтеза на простагландиновия синтез в ранна бременност.

Предишен опит с употребата на ASA при бременни жени в дневни дози от 50 до 150 mg през втория и третия триместър на бременността, не показва данни за токолиза, повишена склонност към кървене или преждевременно затваряне на дуктус артериозус.

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

Кърмене

РосстАаси е противопоказан за приложение по време на кърмене.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Няма данни относно неговата екскреция в млякото при хора (вж. раздел 4.3).

Малки количества от ацетилсалициловата киселина и нейните метаболите също се екскретират в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

РосстАаси може да има незначително или умерено влияние върху 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. Въпреки това, въз основа на неговите фармакодинамичните свойства, не се очаква розувастатин да повлияе тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да възникне световъртеж.

Ацетилсалициловата киселина не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са групирани по системо-органи класове. Във всеки системо-органен клас честотите се определят 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)

Табличен списък на нежеланите реакции:

Системо-органи класове по MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
		Розувастатин	Ацетилсалицилова киселина
Нарушения на кръвта и лимфната система	Кървене като кървене от носа, кървене от венците, екхимоза или кървене в уrogenителния тракт с възможно удължаване на		Чести



	времето за съсирване (вж. точка 4.4)		
	Интракраниално кървене, кръв в урината		Нечести
	Тежко кървене като мозъчен кръвоизлив, особено при пациенти с декомпенсирана хипертония и/или съпътстващо лечение с антикоагулантно лечение, което може да бъде животозастрашаващо в отделни случаи.		Редки
	Тромбоцитопения	Редки	
	Хемолиза и хемолитична анемия при пациенти с тежък дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогенезата.		С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, от страна на кожата, дихателните пътища, стомашно-чревния тракт и сърдечносъдовата система, особено при пациенти с астма. Възможните симптоми включват: хипотония, пристъпи на задух, ринит, запушване на носа, анафилактичен шок или оток на Квинке.		Редки
	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем	Редки	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	-	Много редки
	Намалена екскреция на пикочна киселина, водеща до пристъпи на подагра при предразположени пациенти		Много редки
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ¹	Чести	
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота	-
	Психична обърканост	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Чести	Редки
	Нарушен слух		Редки
	Полиневропатия, загуба на памет	Много редки	
	Периферна невропатия. Нарушения на съня (безсъние, кошмари)	С неизвестна честота	
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Редки



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, диспнея	С неизвестна честота	-
Стомашно-чревни нарушения	Киселини в стомаха	-	Чести
	Повръщане		Чести
	Абдоминална болка	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Незначителна загуба на кръв от стомашно-чревния тракт (микрокръвоизливи)		Чести
	Констипация	Чести	-
	Панкреатит	Редки	-
	Диария	С неизвестна честота	
	Стомашно-чревни язви, които в много редки случаи могат да доведат до перфорация		Нечести
	Стомашно-чревно кървене. След продължителна употреба на 100 mg ацетилсалицилова киселина може да възникне желязодефицитна анемия поради окултни кръвоизливи от стомашно-чревния тракт		Нечести
	Стомашно-чревно възпаление		Нечести
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	
	Пруритус	Нечести	
	Уртикария	Нечести	
	Синдрим 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, лупус-подобен синдром	Редки	-
	Артралгия	Много редки	-
	Имуномедирана некротизираща миопатия	С неизвестна честота	-



	Нарушения на сухожилията, понякога усложнено от руптура	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Увредена бъбречна функция и остра бъбречна недостатъчност	-	Много редки
	Хематурия	Много редки	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Гинекомастия	Много редки	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Оток	С неизвестна честота	-

¹ Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно 2: 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции изглежда е дозозависима.

Описание на селектирани нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, открита при изследването с тест-ленти, и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите, лекувани с дози от 10 mg и 20 mg и приблизително 3% от пациентите лекувани с доза от 40 mg са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечение. От прегледа на данните при клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, досега не е идентифицирана причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честота и е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Установени са ефекти върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (включително миозит) или рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, при пациенти лекувани розувастатин- във всички терапевтични дози, и по-специално при дози > 20 mg.

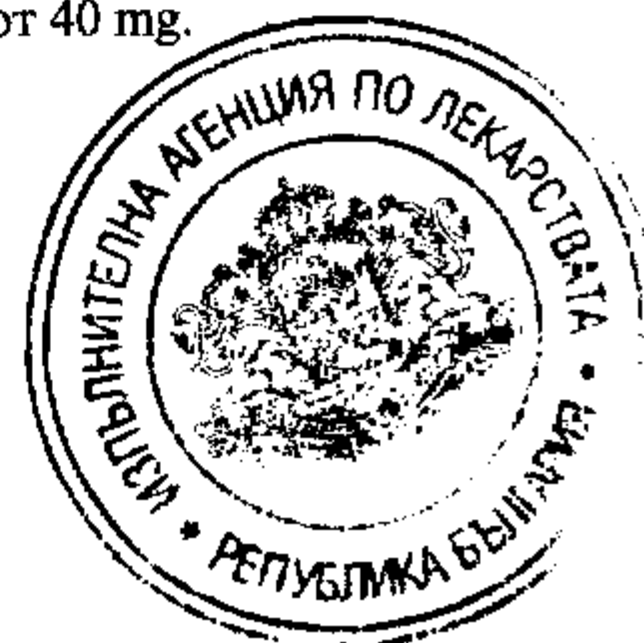
При пациенти, които приемат розувастатин, е наблюдавано дозозависимо увеличение на нивото на КК. Повечето случаи са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на КК се повиши (>5 xULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, при малък брой пациенти, приемащи розувастатин, е наблюдавано дозозависимо увеличение на трансаминазите. По-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- сексуална дисфункция;
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)

Докладваната честотата на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (особено увеличени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза от 40 mg.



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 чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Розувастатин

Към днешна дата има органичен опит с предозирането с розувастатин. Няма специфично лечение в случай на предозиране. Пациентът трябва да се лекува симптоматично и при необходимост да се предприемат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на КК трябва да се проследяват. Малко е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

Ацетилсалицилова киселина

Предозирането е малко вероятно поради ниското съдържание на ASA в РосстАаси. Въпреки това, при интоксикация (случайно предозиране) при много малки деца или терапевтично предозиране при възрастни пациенти може да се наблюдава следното:

Симптоми на умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, объркване и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация възникват сериозни нарушения на киселинно-алкалното равновесие.

Първоначалната хипервентилация води до респираторна алкалоза. Впоследствие възниква респираторна ацидоза в резултат на потискащ ефект върху дихателния център. Метаболитна ацидоза възниква поради наличието на салицилат. Тъй като при по-малките деца симптомите се наблюдават едва в късния етап на интоксикация, те обикновено са в стадий на ацидоза.

Освен това може да възникне и следното: хипертермия и изпотяване, което води до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискане на нервна система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и спиране на дишането. Смъртоносна доза на ASA е 25-30 грама. Плазмените концентрации на салицилат над 300 mg/l (1,67 mmol /l) предполагат интоксикация.

Лечение

При предозиране, лечението с РосстАаси трябва да се прекрати и да се предприемат поддържащо и симптоматично лечение.

Ако е приета токсична доза се изисква хосписализация. В случай на умерена интоксикация трябва да се направи опит за предизвикване на повръщане, а ако това не е ефективно да се направи стомашна промивка. След това се прилагат активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol NaHCO₃, в продължение на три часа), като се контролират стойностите на pH в урината. В случай на тежка интоксикация се предпочита хемодиализа.

Трябва да се проследяват чернодробната функция и нивата на КК.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, други комбинации, АТС код: C10BX05.

Розувастатин

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин в черния дроб, прицелният орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерола, общия холестерол и триглицеридите, и повишава HDL-холестерола. Той понижава също ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, и увеличава ApoA-I. Розувастатин понижава също и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ-C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB /ApoA-I.

Терапевтичният ефект се постига до една седмица от началото на терапията, а 90% от максималния отговор се постига за 2 седмици. Максималният отговор обикновено се до 4 седмици и се поддържа след това.

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина инхибира необратимо тромбоцитната агрегация. Този ефект върху тромбоцитите се дължи на ацетилирането на циклооксигеназата. Това необратимо инхибира синтеза на тромбоксан A₂ (простагландин, стимулиращ тромбоцитната агрегация със съдосвиващо действие) в тромбоцитите. Този ефект е постоянен и обикновено продължава през цялата 8-дневна продължителност на живота на тромбоцитите.

Парадоксално е, че ацетилсалициловата киселина също инхибира синтеза на простациклин (простагландин, инхибиращ тромбоцитната агрегация, но с вазодилатиращо действие) в ендотелните клетки на кръвоносните съдове. Този ефект е временен.

Веднага след като ацетилсалициловата киселина се елиминира от кръвта, нуклеираните ендотелни клетки отново синтезират простациклин.

В резултат на това единична ниска дневна доза ацетилсалицилова киселина (<100 mg / ден) води до инхибиране на тромбоксан A₂ в тромбоцитите, без това да повлиява значително синтеза на простациклин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с РосстАаси във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Розувастатин

Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат около 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%. Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място за синтез на холестерол и клирънс на LDL холестерола. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134L. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно с албумин.

Генетични полиморфизми: диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, се извършва от OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. При пациенти със SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на розувастатин. Отделните видове полиморфизъм SLCO1B1 с 52-кратен



ABCG2 с.421AA са свързани с повишена експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотип CC SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Този специфичен генотип не е установен в клиничната практика, но при пациенти, при които е известно, че имат тези видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Ацетилсалицилова киселина

След перорално приложение, ASA се абсорбира бързо в проксималните отдели на тънките черва. Максималните плазмени концентрации се достигат след 0,5-2 часа. Въпреки това, значителна част от дозата, вече е хидролизирана в чревната стена по време на абсорбцията.

Абсорбцията на ASA обикновено е бърза и пълна след перорално приложение. Храната намалява скоростта, но не и степента на абсорбция ацетилсалициловата киселина.

Обемът на разпределение на ASA е приблизително 0,20 l/kg телесно тегло. Първият метаболитен продукт, образуван от ASA е салицилова киселина с противовъзпалително действие, която се свързва до 90% с плазмените протеини, предимно с албумин.

Салициловата киселина бавно дифузира в синовиалната течност, преминава плацентната бариера и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация, елиминиране

Розувастатин

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е лош субстрат за метаболизма чрез цитохром P450. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-дезметил и лактон метаболитите. N-дезметил метаболизмът е приблизително 50% по-слабо активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90% от инхибираната активност на циркулиращата HGM-CoA редуктаза. Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира като непроменена форма чрез фецеса (която се състои от резорбирано и нерезорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Приблизително 5% се екскретират непроменени в урината. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително 20 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Средният геометричен плазмен клирънс е приблизително 50 L/час (коефициент на вариация 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный преносител OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Ацетилсалицилова киселина

ASA се конвертира основно до салицилова киселина чрез хидролиза. Полуживотът на ASA е кратък, приблизително 15-20 минути.

Салициловата киселина впоследствие се превръща основно в глицинова киселина, конюгати на глюкоренова киселина и следи от гентизинова киселина. При по-високи терапевтични дози конверсионният капацитет на салицилова киселина вече е надвишен и фармакокинетиката е нелинейна. Това води до удължаване на привидния елиминационен полуживот на салициловата киселина от няколко часа до приблизително 24 часа.

Екскрецията се осъществява главно чрез бъбреците.

Тубулната резорбция на салициловата киселина зависи от pH. В случай на алкализиране на урината, процентът на непроменена салицилова киселина при екскрецията се увеличава от около 10% до приблизително 80%.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно приложение.



Специални групи пациенти:

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 с тази на възрастни доброволци.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и C_{max} отколкото при индивиди от европейската раса. При азиатците-индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3 пъти. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от европейската и от черната раса няма клинично значими различия.

Бъбречно увреждане

В едно проучване при лица с различна степен на бъбречно увреждане, леко до умерено изразено бъбречно заболяване, не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или неговия метаболит N-дезметил. Лица с тежко чернодробно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) са имали трикратно увеличаване на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и девет пъти по-висока концентрация на метаболита N-дезметил. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

В едно проучване, включващо лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh 7 или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по Child-Pugh от 8 и 9), обаче системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма данни за пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Розувастатин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенност. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи за ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения, вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-малка степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намален брой, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при токсични за майката дози на системна експозиция, няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

Ацетилсалицилова киселина

Предклиничният профил на безопасност на ацетилсалициловата киселина е добре документиран. Проучвания върху животни показват, че салицилатите не увреждат други органи, освен бъбреците. Ацетилсалициловата киселина е предмет на широки проучвания по отношение на мутагенни или канцерогенни ефекти; няма релевантни доказателства за възможни мутагенни или канцерогенни ефекти.

Съобщава се, че салицилатите имат тератогенно действие върху няколко животински вида (като сърдечни и скелетни дефекти, гастросхизис). Нарушени имплантации, ембрио- и фетотоксични ефекти и нарушена познавателна способност са описани при потомство, с експозиция по време на бременността.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Филмирана таблетка с розувастатин:

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Тежък магнезиев оксид
Кросповидон (тип А)
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Титанов диоксид (Е 171)
Талк
Жълт железен оксид (Е 172)
Лецитин (соя)
Червен железен оксид (Е 172)
Ксантанова гума
Черен железен оксид (Е 172)

Таблетка ацетилсалицилова киселина:

Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Колоиден безводен силициев диоксид
Стеаринова киселина

Капсулна обвивка

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Индиготин (Е 132)
Жълт железен оксид (Е 172)

Черно мастило

Шеллак
Пропиленгликол (Е 1520)
Концентриран разтвор на амоняк
Черен железен оксид (Е 172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

РосстАаси се предлага в блистери от PA/Al /PVC /Al фолио, съдържащи 1, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 168, 180 твърди капсули.

Не всички размери на опаковките могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД
бул. "Г.М.Димитров" №1, гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
email: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

