

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rosulip 10 mg/10 mg cietās kapsulas

Rosulip 20 mg/10 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rosulip 10 mg/10 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 10 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (rosuvastatīna cinka sāls veidā) un 10 mg ezetimība (*ezetimibum*).

Rosulip 20 mg/10 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 20 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (rosuvastatīna cinka sāls veidā) un 10 mg ezetimība (*ezetimibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Rosulip 10 mg/10 mg cietās kapsulas: nemarķēta noslēgta, nošķelta konusa formas, 0 izmēra, cietā želatīna kapsula ar dzeltenas krāsas vāciņu un dzeltenas krāsas korpusu, kurā iepildītas divas tabletes: viena balta vai gandrīz balta, apaļa, plakana un slīpām malām *Ezetimibe 10 mg tablete* ar stilizētu E zīmi vienā tabletes pusē un kodu 612 otrā pusē; viena balta vai gandrīz balta apaļa *Rosuvastatin 10 mg tablete* ar atzīmi  vienā tabletes pusē un bez marķējuma otrā pusē. Kapsulas garums ir aptuveni 21,7 mm ($\pm$ 0,5 mm).

Rosulip 20 mg/10 mg cietās kapsulas: nemarķēta noslēgta, nošķelta konusa formas, 0 izmēra, cietā želatīna kapsula ar karameles krāsas vāciņu un dzeltenas krāsas korpusu, kurā iepildītas divas tabletes: viena balta vai gandrīz balta, apaļa, plakana un slīpām malām *Ezetimibe 10 mg tablete* ar stilizētu E zīmi vienā tabletes pusē un kodu 612 otrā pusē; viena balta vai gandrīz balta apaļa *Rosuvastatin 20 mg tablete* ar atzīmi 

 vienā tabletes pusē un bez marķējuma otrā pusē. Kapsulas garums ir aptuveni 21,7 mm ($\pm$ 0,5 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Primāra hiperholesterinēmija

Rosulip kā papildterapija diētai ir indicēts primāras hiperholesterinēmijas ārstēšanai aizstājterapijas veidā pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis tiek adekvāti kontrolēts ar atsevišķi ordinētiem monopreparātiem, lietojot tādās pašās devās kā fiksētajā devu kombinācijā, bet kā atsevišķus preparātus.

Kardiovaskulāro notikumu profilakse

Rosulip kā aizstājterapija ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) un akūtu koronāru sindromu (AKS) anamnēzē, kuru stāvoklis tiek adekvāti kontrolēts ar atsevišķiem monopreparātiem, lietojot tos vienlaicīgi tādās pašās devās kā fiksētajā devu kombinācijā, bet kā atsevišķus preparātus.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Rosulip ir indicēts pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis tiek adekvāti kontrolēts ar atsevišķi ordinētiem monopreparātiem, lietojot tādās pašās devās kā ieteicamā devu kombinācijā.

Pacientiem jāievēro atbilstoša lipīdu līmeni pazeminoša diēta, kas jāturpina arī Rosulip lietošanas laikā.

Ieteicamā dienas deva ir viena noteikta stipruma kapsula, ko lieto kopā ar uzturu vai atsevišķi. Rosulip nav piemērots sākotnējai terapijai. Terapiju uzsāk vai, ja nepieciešams, devu pielāgo tikai ar monopreparātiem un pēc tam, kad noteiktas piemērotās devas, iespējams pāriet uz fiksētu devu kombināciju ar atbilstošām devām.

Rosulip 10 mg/10 mg un 20 mg/10 mg cietās kapsulas nav piemērotas to pacientu ārstēšanai, kuriem nepieciešamas 40 mg rosuvastatīna devas.

Lietošana vienlaicīgi ar žultsskābju sekvestrantiem

Rosulip jālieto vai nu ≥ 2 stundas pirms, vai ≥ 4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas.

Pediatriskā populācija

Rosulip drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Par 70 gadiem vecākiem pacientiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šo zāļu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapiju uzsāk vai, ja nepieciešams, devu pielāgo tikai ar monopreparātiem un pēc tam, kad noteiktas piemērotās devas, iespējams pāriet uz fiksētu devu kombināciju ar atbilstošām devām.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. Fiksēto devu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapijas uzsākšanai vai devas pielāgošanai jālieto monopreparāti.

Pacientiem ar smagiem nieru funkcijas traucējumiem visas rosuvastatīna devas ir kontrindicētas (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagu (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) vai smagu aknu mazspēju (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ārstēšana ar Rosulip nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rosulip ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rase

Novērota palielināta sistēmiskā iedarbība Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Āzijas izcelsmes pacientiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. Fiksēto devu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapijas uzsākšanai vai devas pielāgošanai jālieto monopreparāti.

Ģenētiskais polimorfisms

Zināmi specifiski ģenētiskā polimorfisma veidi, kas var palielināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja zināms, ka pacientiem ir šāds specifisks polimorfisma veids, ieteicams lietot mazāku Rosulip dienas devu.

Deva pacientiem ar miopātijas predispozīciju

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai ir 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Fiksēto devu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapijas uzsākšanai vai devas pielāgošanai jālieto monopreparāti.

Vienlaikus lietotas zāles

Rosuvastatīns ir dažādu transportolbaltumvielu (piemēram, OATP1B1 un BCRP) substrāts. Miopātijas (arī rabdomiolīzes) risks ir lielāks, ja Rosulip lieto vienlaikus ar dažām zālēm, kas var palielināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā mijiedarbības dēļ ar šīm transportolbaltumvielām (piemēram, ciklosporīnu un noteiktiem proteāzes inhibitoriem, arī ritonavīra un atazanavīra, lopinavīra un/vai tipranavīra kombinācijām; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana un, ja nepieciešams, Rosulip terapijas pārtraukšana uz laiku. Gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas kopā ar Rosulip, rūpīgi jānovērtē vienlaicīgas ārstēšanas sniegtais ieguvums un risks, kā arī rosuvastatīna devas korekcija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Rosulip jālieto vienu reizi dienā, katru dienu vienā un tai pašā laikā, kopā ar uzturu vai neatkarīgi no tā. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni

4.3. Kontrindikācijas

Rosulip ir kontrindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām (rosuvastatīnu, ezetimibu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kam ir aktīva aknu slimība, ieskaitot neizskaidrojamu, persistējošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā un jebkādu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, ja rādītāji pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) vairāk kā 3 reizes;
- grūtniecības un barošanas ar krūti laikā, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto piemērotu kontracepciju;
- pacientiem ar smagiem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- pacientiem ar miopātiju;
- pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu.

(Skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas nevēlamas ādas reakcijas

Saistībā ar rosuvastatīna lietošanu ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*), kas var būt dzīvībai bīstami vai ar letālu iznākumu. Tā parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju simptomiem un tie rūpīgi jākontrolē. Ja attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par šo reakciju, Rosulip terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija. Ja pacientam, lietojot Rosulip, attīstās smaga reakcija, tāda kā *SJS* vai *DRESS*, šī pacienta ārstēšanu ar Rosulip nekad vairs nedrīkst atsākt.

Ietekme uz skeleta muskulatūru

Pacientiem, kuri lieto rosuvastatīnu dažādās devās, bet īpaši virs 20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze.

Lietojoiet ezetimibu pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Tomēr par rabdomiolīzi ļoti reti tiek ziņots ezetimiba monoterapijas gadījumā un, ļoti reti, ja ezetimibu lieto kopā ar tādām vielām, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku. Ja aizdomas par miopātiju pamato muskuļu simptomi vai to apstiprina kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis, nekavējoties jāpārtrauc ezetimiba, jebkura statīna un arī jebkuru zāļu, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku vienlaicīga lietošana. Visi pacienti, kuri uzsāk terapiju, jāinformē par miopātijas risku, un jābrīdina nekavējoties ziņot par pēkšņām, neskaidras izcelsmes muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Myasthenia gravis, acu miastēnija

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *Myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rosulip lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

Kreatīnkināzes noteikšana

Kreatīnīna kināzes (KK) līmeni nevajadzētu noteikt pēc aktīvas fiziskās slodzes vai ja pastāv cits iemesls, kas veicina KK līmeņa paaugstināšanos, jo tas varētu traucēt pareizai rezultāta izvērtēšanai. Ja pirms terapijas uzsākšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts ($> 5 \times \text{ANR}$), pārbaude jāatkārto 5 - 7 dienu laikā. Ja atkārtoti apstiprinās, ka KK līmenis ir $> 5 \times \text{ANR}$, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, īpaša piesardzība jāievēro nozīmējot Rosulip pacientiem ar iepriekš pastāvošiem miopātiju/rabdomiolīzi veicinošiem faktoriem. Šādi faktori ir:

- nieru darbības traucējumi,
- hipotireoze,
- pacientiem, kam ģimenes anamnēzē ir pārmantotas muskuļu slimības,
- pacientiem, kam anamnēzē ir muskuļu toksicitātes pazīmes, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu,
- pārmērīga alkohola lietošana,
- vecums > 70 gadiem,
- gadījumi, kad var paaugstināties aktīvās vielas līmenis plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu),
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

Šiem pacientiem jāizvērtē riska attiecība pret iespējamo guvumu un ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude. Ja pirms terapijas nozīmēšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts ($> 5 \times \text{ANR}$), terapiju nedrīkst uzsākt.

Terapijas laikā

Pacientus ir jālūdz nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām sāpēm, vājumu vai krampjiem muskuļos, it īpaši ja šos simptomus pavada savārgums vai drudzis. Šiem pacientiem jānosaka KK līmenis. Terapija ir jāpārtrauc, ja KK koncentrācija ir ievērojami paaugstināta ($> 5 \times \text{ANR}$) vai ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir $< 5 \times \text{ANR}$). Asimptomātiskiem pacientiem regulāra KK līmeņa monitorēšana nav nepieciešama.

Ļoti reti ziņots par imūnsistēmas mediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM), kas radās ārstēšanas laikā ar statīniem, arī rosuvastatīnu, vai pēc ārstēšanas. IMNM klīniski izpaužas ar proksimālo muskuļu vājumu un paaugstinātu kreatīnkināzes līmeni serumā, kas saglabājas pat statīna lietošanas pārtraukšanas gadījumā.

Klīniskajos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot rosuvastatīnu kopā ar kādu citu līdzekli, nekonstatēja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kas saņēma citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem, tostarp gemfibrozilu, ciklosporīnu, nikotīnskābi, azola pretsēnīšu līdzekļiem, proteāzes inhibitoriem un makrolīdu grupas antibiotikām, tika novērots palielināts miozīta un miopātijas biežums. Gemfibrozilu lietojot vienlaikus ar kādu no HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, paaugstinās miopātijas risks. Tādēļ nav ieteicama Rosulip kombinācija ar gemfibrozilu. Rosulip lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē guvums no lipīdu līmeņa tālākas pazemināšanas pret iespējamo terapijas risku.

Rosulip nedrīkst lietot pacientam ar akūtu, nopietnu slimību, kas liecina par miopātiju vai veicina sekundāras nieru mazspējas rašanos rabdomiolīzes dēļ (piemēram, sepse, hipotensija, liela operācija, trauma, smagi vielmaiņas, endokrīni un elektrolītu līdzsvara traucējumi vai nekontrolēti krampji).

Fuzidīnskābe

Rosulip nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar sistēmiskai lietošanai paredzētajām fuzidīnskābes zāļu formām vai 7 dienu laikā pēc fuzidīnskābes terapijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem sistēmiska fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, visā fuzidīnskābes terapijas laikā ir jāpārtrauc statīnu terapija. Ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kas saņem fuzidīnskābes un statīnu kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientam ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņam rodas jebkādi muskuļu vājuma, sāpju vai jutīguma simptomi.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc fuzidīnskābes pēdējās devas lietošanas.

Izņēmuma gadījumos, kad ir nepieciešama ilgstoša sistēmiska fuzidīnskābes terapija, piemēram, smagu infekciju ārstēšanai, Rosulip un fuzidīnskābes vienlaicīgas lietošanas nepieciešamība ir jāizskata katrā gadījumā atsevišķi un tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Ietekme uz aknām

Kontrolētos pētījumos par vienlaicīgu lietošanu, kur pacienti saņēma ezetimību kopā ar statīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]).

Ir ieteicams pirms rosuvastatīna terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus kontrolēt aknu funkcionālos testus. Rosuvastatīna lietošana ir jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja seruma transamināžu rādītāji pārsniedz normu vairāk kā 3 reizes.

Pacientiem ar sekundāru hiperholesterinēmiju, ko izraisījusi hipotireoze vai nefrotiskais sindroms, pirms Rosulip terapijas uzsākšanas jāārstē pamatslimība.

Nav zināmas pastiprinātas ezetimība iedarbības sekas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc Rosulip lietot nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri saņem augstākās rosuvastatīna devas, īpaši - 40 mg, nosakot ar teststrēmelmēm, ir novērota pārsvarā tubulāras izcelsmes proteinūrija, kas vairumā gadījumu bija pārejoša vai intermitējoša. Proteinūrija nebija saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru saslimšanu. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rase

Rosuvastatīna farmakokinētikas pētījumi parāda palielinātu iedarbību Āzijas izcelsmes pacientiem salīdzinot ar balto rasi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Pētāmām personām, kuras saņēma rosuvastatīnu vienlaikus ar dažādiem proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonavīru, novērota palielināta rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība. Jāņem vērā gan lipīdu līmeņa pazemināšanas sniegtais guvums, lietojot Rosulip pacientiem ar HIV, kuri saņem proteāzes inhibitorus, gan rosuvastatīna koncentrācijas palielināšanās iespējamība plazmā, sākot lietot rosuvastatīnu un palielinot tā devas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Vienlaicīga noteiktu proteāzes inhibitoru lietošana nav ieteicama, ja vien Rosulip deva netiek pielāgota. (Skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Ir atsevišķi ziņojumi par intersticiālas plaušu slimības attīstību dažu statīnu lietošanas laikā, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazīmes, kas par to liecina var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam attīstās intersticiāla plaušu slimība, statīnu terapija jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar augstu diabēta attīstības risku tie var radīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kam jāpiemēro oficiāla diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver vaskulārā riska samazināšanās statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nav iemesls, lai pārtrauktu ārstēšanu ar statīniem. Riskam pakļautajiem pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6-6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāveic klīniskā un bioķīmiskā uzraudzība saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

JUPITER pētījumā ziņotais cukura diabēta kopējais biežums bija 2,8% rosuvastatīna lietošanas gadījumā un 2,3% placebo lietošanas gadījumā, galvenokārt pacientiem ar glikozes līmeni asinīs tukšā dūšā no 5,6 līdz 6,9 mmol/l.

Fibrāti

Nav noskaidrots ezetimība lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar fibrātiem.

Ja pacientam, kurš lieto Rosulip un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Antikoagulanti

Ja Rosulip ordinē kopā ar varfarīnu, citu kumarīna antikoagulantu vai fluindionu, attiecīgi jākontrolē *International Normalised Ratio (INR)* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīns

(Skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rosulip drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta, tādēļ tas nav ieteicams lietošanai šajā vecuma grupā.

Aknu slimība un alkohols

Rosulip uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pastiprināti lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Rosulip satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiKontrindikācijas

Ciklosporīns: lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC bija vidēji 7 reizes lielāks, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Rosulip ir kontrindicēts pacientiem, kuri vienlaikus saņem ciklosporīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pētījumā ar astoņiem pacientiem pēc nieru pārstādīšanas, kam kreatinīna klīrenss bija > 50 ml/min un kas lietoja pastāvīgu ciklosporīna devu, viena 10 mg ezetimība deva 3,4 (2,3 – 7,9) reizes palielināja vidējo kopējā ezetimība AUC salīdzinājumā ar veselīem kontrolgrupas brīvprātīgajiem pacientiem citā pētījumā ($n=17$), kuri lietoja tikai ezetimību. Citā pētījumā pacientam ar transplantētu nieri, kam bija smagi nieru darbības traucējumi un kas lietoja ciklosporīnu un citas zāles, kopējā ezetimība ekspozīcija, salīdzinājumā ar kontrolgrupas pacientiem, kuri lietoja tikai ezetimību, palielinājās 12 reizes. Krusteniskā pētījumā divu periodu laikā divpadsmit veselīgiem brīvprātīgajiem, ordinējot pa 20 mg ezetimība 8 dienas vienlaicīgi ar ciklosporīna reizes devu pa 100 mg, 7. dienā vidēji par 15 % palielinājās ciklosporīna AUC (robežās no 10 % līdz 51% palielinājumam), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai ciklosporīna reizes devu pa 100 mg. Nav veikti kontrolēti pētījumi par ezetimība un ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz pacientiem ar nieru transplantātu.

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Proteāzes inhibitori: kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt tabulu 4.5. apakšpunktā). Piemēram, farmakokinētiskā pētījumā vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (300 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem bija saistīta ar apmēram trīs reizes palielinātu rosuvastatīna AUC un septiņas reizes paaugstinātu C_{max} . Vienlaicīgu rosuvastatīna un dažu proteāzes inhibitoru kombināciju lietošanu var ordinēt pēc rūpīgas rosuvastatīna devas korekcijas apsvēršanas, ņemot vērā paredzamo rosuvastatīna kopējās iedarbības palielināšanos (skatīt tabulu 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktā). Šo zāļu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapiju uzsāk vai, ja nepieciešams, devu pielāgo tikai ar monopreparātiem un pēc tam, kad noteiktas piemērotās devas, iespējams pāriet uz fiksētu devu kombināciju ar atbilstošām devām.

Transportolbaltumvielu inhibitori: rosuvastatīns ir noteiktu transportolbaltumvielu, arī aknās esošās uzturvielu transportvielas OATP1B1 un izplūdes transportvielas BCRP substrāts. Vienlaicīga Rosulip un zāļu, kas ir šo transportolbaltumvielu inhibitori, lietošana var palielināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā un miopātijas risku (skatīt tabulu 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktā).

Gemfibrozils un citas lipīdus pazeminošas zāles: rosuvastatīnu lietojot vienlaikus ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (skatīt 4.4. apakšpunktu). Balstoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiski nozīmīga mijiedarbība ar fenofibrātu, tomēr var veidoties farmakodinamiska mijiedarbība.

Gemfibrozils, fenofibrāts, citi fibrāti un lipīdus pazeminošās niacīna (nikotīnskābes) devas (> vai vienāda ar 1g/dienā) palielina miopātijas risku, ja tiek lietoti kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, iespējams tāpēc, ka tie var izraisīt miopātiju arī vieni paši.

Ārstam jāzina, ka pacientiem, kuri lieto fenofibrātu un ezetimibu, iespējams holelitiāzes risks un žultspūšļa slimība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto ezetimibu un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaikus fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana nedaudz palielina kopējo ezetimiba koncentrāciju (aptuveni 1,5 un 1,7 reizes). Ezetimiba lietošana kopā ar citiem fibrātiem nav pētīta. Fibrāti var palielināt holesterīna izdalī žultī, izraisot holelitiāzi. Pētījumos dzīvniekiem ezetimibs palielināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī, bet ne visām dzīvnieku sugām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar ezetimiba lietošanu terapijā.

Fuzidīnskābe : mijiedarbības pētījumi ar rosuvastatīnu un fuzidīnskābi nav veikti.

Vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu lietošana var palielināt miopātijas un tostarp rabdomiolīzes risku. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi) pagaidām nav zināms. Ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kuri saņem šo vielu kombināciju. Ja sistēmiskās fuzidīnskābes terapija ir nepieciešama, uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku ir jāpārtrauc rosuvastatīna terapija (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Antacīds: lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīda suspensiju, rosuvastatīna koncentrācija plazmā mazinājās aptuveni par 50%. Šis efekts mazinājās, lietojot antacīdu 2 stundas pēc rosuvastatīna. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.

Vienlaicīga antacīdo līdzekļu lietošana palēnina ezetimiba uzsūkšanos, bet neietekmē tā bioloģisko pieejamību. Šī uzsūkšanās palēnināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Eritromicīns: lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar eritromicīnu, rosuvastatīna AUC samazinājās par 20% un C_{max} par 30%. Šī mijiedarbība ir saistīta ar eritromicīna pastiprinošo ietekmi uz zarnu motilitāti.

Citohroma P450 enzīmi: *in vitro* un *in vivo* pētījumi liecina, ka rosuvastatīns nav ne citohroma P450 izoenzīmu inhibitors, ne induktors. Turklāt rosuvastatīns ir vājš šo izoenzīmu substrāts. Tāpēc nav paredzama zāļu mijiedarbība saistībā ar citohroma P450 mediēto metabolismu. Nav novērota klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitoru).

Pirmsklīniskajos pētījumos novērots, ka ezetimibs neinducē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Starp ezetimibu un zālēm, kuras, kā zināms, metabolizē citohromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 un 3A4 vai N-acetiltransferāze, nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Vitamīna K antagonisti: tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, arī rosuvastatīna lietošana vai devas palielināšana vienlaikus ar vitamīna K antagonistiem (piemēram, varfarīnu vai citu kumarīna antikoagulantu) var izraisīt INR (*International Normalised Ratio*) palielināšanos. Rosuvastatīna lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR samazināšanos. Šādos gadījumos ir vēlams atbilstoša INR monitorēšana.

Pētījumā divpadsmit veseliem pieaugušiem vīriešiem, ordinējot vienlaicīgi ar ezetimibu (10 mg vienu reizi dienā), netika novērota būtiska ietekme uz varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par *International Normalised Ratio (INR)* pieaugumu pacientiem, kuri ezetimibu lietoja kopā ar varfarīnu. Ja Rosulip ordinē kopā ar varfarīnu vai citu kumarīna tipa antikoagulantu, attiecīgi jākontrolē INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tikagrelors: tikagrelors var ietekmēt rosuvastatīna izdalīšanos caur nierēm, palielinot rosuvastatīna

uzkrāšanās risku. Lai gan precīzs mehānisms nav zināms, dažos gadījumos tikagrelora un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja nieru darbības pavājināšanos, KFK līmeņa paaugstināšanos un rabdomiolīzi.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/ hormonaizstājterapija (HAT): lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, paaugstinās etinilestradiola un norgestrela AUC līmenis attiecīgi par 26% un 34%. Šī koncentrācijas palielināšanās plazmā jāņem vērā, izvēloties perorālo pretapaugļošanās līdzekļu devas. Nav pieejami farmakokinētikas dati par vienlaicīgu rosuvastatīna un HAT lietošanu, tādēļ nevar izslēgt līdzīgu efektu, kaut gan šī kombinācija tika plaši lietota sievietēm klīniskajos pētījumos un tai bija laba panesamība.

Klīniskajos mijiedarbības pētījumos ezetimībs vienlaicīgas lietošanas laikā neietekmēja perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku.

Holestiramīns: vienlaicīga holestiramīna lietošana samazina vidējo kopējā ezetimība (ezetimībs + ezetimība glikuronīds) laukumu zem līknes (AUC, Area Under the Curve) par aptuveni 55%. Šī mijiedarbība ezetimība pievienošanas dēļ holestiramīnam var vājināt pakāpenisko zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa pazemināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Statīni: ezetimību lietojot vienlaikus ar atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, lovastatīnu fluvastatīnu vai rozuvastatīnu, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nenovēroja.

Citas zāles: pamatojoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība starp rosuvastatīnu un digoksīnu.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos ezetimībs vienlaicīgas lietošanas laikā neietekmēja dapsona, dekstrometorfāna, digoksīna, glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku. Cimetidīns, kas lietots kopā ar ezetimību, neietekmēja ezetimība bioloģisko pieejamību.

Mijiedarbības, kuru dēļ jāpielāgo rosuvastatīna deva (skatīt arī 1. tabulu): kad rosuvastatīnu jālieto vienlaikus ar citām zālēm, kas, kā zināms, palielina rosuvastatīna kopējo iedarbību, rosuvastatīna deva ir jāpielāgo. Sāciet ar rosuvastatīna 5 mg devas lietošanu vienreiz dienā, ja paredzamais kopējās iedarbības (AUC) palielinājums ir aptuveni divas vai vairāk reizes. Maksimālā dienas deva jāpielāgo tā, lai paredzamā rosuvastatīna kopējā iedarbība nepārsniegtu to, kas tiek iegūta ar 40 mg rosuvastatīna dienas devu, nelietojot to vienlaikus ar mijiedarbību izraisošām zālēm, piemēram, 20 mg rosuvastatīna deva ar gemfibrozilu (palielināšanās 1,9 reizes) un 10 mg rosuvastatīna deva ar ritonavīra/atazanavīra kombināciju (palielināšanās 3,1 reizes).

Ja ir novērots, ka zāļu ietekmē AUC ir palielinājies vairāk nekā 2 reizes, sākumdeva nav jāsamazina, bet jāievēro piesardzība, ja rosuvastatīna devu palielina virs 20 mg.

1.tabula Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz rosuvastatīna kopējo iedarbību (AUC; ietekmes apmēra samazināšanās secībā) no publicētajiem klīniskajiem pētījumiem

Rosuvastatīna AUC palielināšanās 2 reizes vai vairāk nekā 2 reizes		
Mijedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevīrs (100 mg) vienreiz dienā 15 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 7,4 reizes
Ciklosporīns 75 mg divreiz dienā –	10 mg vienreiz dienā, 10	↑ 7,1 reizi

200 mg divreiz dienā, 6 mēneši	dienas	
Darolutamīds 600 mg divreiz dienā, 5 dienas	5 mg, vienreizēja deva	↑ 5,2 reizes
Regorafenibs 160 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	5 mg, vienreizēja deva	↑ 3,8 reizes
Atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā, 8 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 3,1 reizi
Velpatasvīrs 100 mg vienreiz dienā	10 mg, vienreizēja deva	↑ 2,7 reizes
Ombitasvīrs 25 mg/paritaprevīrs 150 mg/ Ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā/dasabuvīrs 400 mg divreiz dienā, 14 dienas	5 mg, vienreizēja deva	↑ 2,6 reizes
Teriflunomīds	Nav pieejama	↑ 2,5 reizes
Grazoprevīrs 200 mg/elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā, 11 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 2,3 reizes
Glekaprevīrs 400 mg/pibrentasvīrs 120 mg vienreiz dienā, 7 dienas	5 mg vienreiz dienā, 7 dienas	↑ 2,2 reizes
Lopinavīrs 400 mg/ritonavīrs 100 mg divreiz dienā, 17 dienas	20 mg vienreiz dienā, 7 dienas	↑ 2,1 reizi
Kapmatinibs 400 mg divreiz dienā	10 mg, vienreizēja deva	↑ 2,1 reizi
Klopidogrels 300 mg piesātinošā deva, pēc 24 stundām 75 mg dienas balstdeva	20 mg, vienreizēja deva	↑ 2 reizes
Fostamatinibs 100 mg divreiz dienā	20 mg, vienreizēja deva	↑ 2 reizes
Rosuvastatīna AUC palielināšanās mazāk kā 2 reizes		
Mijedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Febuksostats 120 mg vienreiz dienā	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,9 reizes
Gemfibrozils 600 mg divreiz dienā, 7 dienas	80 mg, vienreizēja deva	↑ 1,9 reizes
Eltrombopags 75 mg vienreiz dienā, 5 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,6 reizes
Darunavīrs 600 mg/ritonavīrs 100 mg divreiz dienā, 7 dienas	10 mg vienreiz dienā, 7 dienas	↑ 1,5 reizes
Tipranavīrs 500 mg/ritonavīrs 200 mg divreiz dienā, 11 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,4 reizes
Dronedarons 400 mg divreiz dienā	Nav pieejama	↑ 1,4 reizes
Itrakonazols 200 mg vienreiz dienā, 5 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,4 reizes **
Rosuvastatīna AUC samazināšanās		
Mijedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas	Rosuvastatīna AUC*

	shēma	izmaiņas
Eritromicīns 500 mg četrreiz dienā, 7 dienas	80 mg, vienreizēja deva	↓ 20 %
Baikalīns 50 mg trīsreiz dienā, 14 dienas	20 mg, vienreizēja deva	↓ 47 %

*Dati sniegti kā pārmaiņa x reizes, kas parādīta kā vienkārša attiecība starp vienlaicīgu lietošanu un rosuvastatīna monoterapiju. Dati sniegti kā % pārmaiņa, kas parādīta kā % atšķirība, salīdzinot tikai ar rosuvastatīna lietošanu.

Palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās kā “↓”.

**Ar dažādām rosuvastatīna devām veikti vairāki mijiedarbības pētījumi, tabulā parādīti nozīmīgākie rezultāti

AUC=laukums zem līknes.

Turpmāk norādītās zāles/kombinācijas klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna AUC proporciju, lietojot to vienlaicīgi ar:

aleglitazaru 0,3 mg, 7 dienas; fenofibrātu 67 mg, dozējot trīsreiz dienā 7 dienas; flukonazolu 200 mg, dozējot vienreiz dienā 11 dienas; fosamprenavīru 700 mg/ritonavīru 100 mg, dozējot divreiz dienā 8 dienas; ketokonazolu 200 mg, dozējot divreiz dienā 7 dienas; rifampīnu 450 mg, dozējot vienreiz dienā 7 dienas; silimarīnu 140 mg, dozējot trīsreiz dienā 5 dienas.

Šo zāļu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Terapiju uzsāk vai, ja nepieciešams, devu pielāgo tikai ar monopreparātiem un pēc tam, kad noteiktas piemērotās devas, iespējams pāriet uz fiksētu devu kombināciju ar atbilstošām devām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Rosulip ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi.

Grūtniecība

Rosuvastatīns

Tā kā augļa attīstībai holesterīns un tā produktu biosintēze ir būtiska, HMG–CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas potenciālais risks ir lielāks nekā ieguvums no terapijas grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādījumi par reproduktīvo toksicitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei iestājas grūtniecība Rosulip lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

Ezetimibs

Nav klīnisku datu par ezetimiba lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimiba lietošanu monoterapijas veidā nav iegūti tiešas vai netiešas kaitīgas ietekmes pierādījumi uz grūtniecību, embriofetālo attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Rosuvastatīns

Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par zāļu ekskrēciju pienā cilvēkiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ezetimibs

Ar žurkām veikti pētījumi rāda, ka ezetimibs izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai ezetimibs izdalās mātes pienā cilvēkam.

Fertilitāte

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par ezetimiba ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ezetimibs neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rosulip neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu rosuvastatīna un/vai ezetimiba ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus jāievēro, ka terapijas laikā var būt reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Rosuvastatīna izraisītas blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Mazāk nekā 4% kontrolētos klīniskos pētījumos ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu izstājās no klīniskiem pētījumiem blakusparādību dēļ.

Līdz pat 112 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos 2396 pacienti lietoja tikai ezetimibu 10 mg dienā, 11308 pacienti to lietoja kopā ar statīnu vai 185 pacienti - kopā ar fenofibrātu. Blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Ezetimiba lietotāju grupā novērotais kopējais blakusparādību biežums bija tāds pats kā placebo lietotāju grupā. Arī blakusparādību dēļ zāļu lietošanu ezetimiba un placebo lietotāju grupā pārtrauca vienādi daudz dalībnieku.

Saskaņā ar pieejamiem datiem 1200 pacienti klīniskajos pētījumos lietoja rosuvastatīna un ezetimiba kombināciju. Pamatojoties uz ziņojumiem publicētajā literatūrā, visbiežāk sastopamās blakusparādības, kas saistītas ar rosuvastatīna-ezetimiba kombinēto terapiju pacientiem ar hiperholesterinēmiju, ir aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un muskuļu sāpes. Tās ir zināmas šo aktīvo vielu blakusparādības. Tomēr nevar izslēgt rosuvastatīna un ezetimiba farmakodinamisko mijiedarbību attiecībā uz blakusparādībām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādību biežums tiek klasificēts sekojoši: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti Reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija ²		Trombocitopēnija ³
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot angioedēmu ²		Hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā izsitumi, nātrene, anafilakse un angioedēma ³
Endokrīnās	Cukura				

sistēmas traucējumi	diabēts ^{1,2}				
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ³			
Psihiskie traucējumi					Depresija ^{2,3}
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^{2,3} , reibonis ²	Parestēzija ³		Polineiopātijas ² , atmiņas zudums ²	Perifēra neiropātija ² , miega traucējumi (tostarp bezmiegs un naktsmurgi) ² , reibonis ³ , <i>Myasthenia gravis</i>
Acu bojājumi					Acu miastēnija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Karstuma viļņi ³ , hipertensija ³			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus ³			Klepus ² , aizdusa ^{2,3}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums ² , slikta dūša ² , sāpes vēderā ^{2,3} , caureja ³ , meteorisms ³	Dispepsija ³ , gastroezofageālā atvīlņa slimība ³ , slikta dūša ³ , sausa mute ³ , gastrīts ³	Pankreatīts ² ,		Caureja ² , pankreatīts ³ , aizcietējums ³
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās ²	Dzelte ² , hepatīts ²	Hepatīts ³ , holecistīts ³ , holecistīts ³
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze ^{2,3} , izsitumi ^{2,3} , nātrene ^{2,3}			Stīvensa-Džonsona sindroms ² , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i>) ² , daudzformu eritēma ³
Skeleta-muskuļu, saistaudu	Mialģija ^{2,3}	Artralģija ³ , muskuļu spazmas ³ , sāpes	Miopātija (ieskaitot miozītu) ² ,	Artralģija ²	Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija ² , cīpslu

sistēmas un kaulu bojājumi		kaklā ³ , muguras sāpes ³ , muskuļu vājums ³ , sāpes ekstremitātēs ³	rabdomiolīze ² , lupus līdzīgs sindroms ² , muskuļu plīsums ²		bojājumi, dažreiz ar sarežģītiem plīsumiem ² , miopātija/rabdomiolīze ³ (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Hematūrija ²	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Ginekomastija ²	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija ² , nogurums ³	Sāpes krūškurvī ³ , sāpes ³ , astēnija ³ , perifērā tūska ³			Tūska ²
Izmeklējumi	Paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis ³	Paaugstināts KFK līmenis asinīs ³ , paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis ³ , izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos ³			

¹Biezums atkarīgs no riska faktoru esamības vai trūkuma (glikozes līmenis tukšā dūšā ≥ 5.6 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

²Rosuvastatīna nevēlamo blakusparādību biežums, pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzi.

³Klīniskajos pētījumos novērotās ezetimība blakusparādības (monoterapijā vai vienlaikus ar statīnu) vai pēcreģistrācijas periodā no ziņojumiem par ezetimību, kas lietots atsevišķi vai kopā ar statīnu. Blakusparādības, ko novēroja ar ezetimību ārstētiem pacientiem (n=2396) un biežāk kā ar placebo (n=1159) vai vienlaikus ar ezetimību un statīnu ārstētiem pacientiem (n=11308) un biežāk kā tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem (n=9361). Pēcreģistrācijas periodā dati par blakusparādībām tika iegūti no ziņojumiem par ezetimību, kas lietots monoterapijā vai kopā ar statīnu.

Tāpat kā lietojot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, blakusparādību biežums ir atkarīgs no devas.

Ietekme uz nieru darbību: pacientiem, ārstētiem ar rosuvastatīnu, ir novērota proteinūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Proteīna daudzums urīnā ir atrasts (sākot no olbaltuma zīmēm līdz ++ vai vairāk), terapijā saņemot 10 mg un 20 mg <1% gadījumos un apmēram 3% gadījumu terapijā saņemot 40 mg. Nelielas pārmaiņas no olbaltuma neesamības vai tā zīmēm līdz “+” ir novērotas, lietojot 20 mg devu. Vairumā gadījumu proteinūrija samazinās vai izzūd spontāni ilgstošas terapijas laikā. Dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, nenorāda uz cēlonisku saistību starp proteinūriju un akūtu vai progresējošu nieru slimību.

Pacientiem, kas ārstēti ar rosuvastatīnu ir novērota hematūrija, klīnisko pētījumu dati rāda, ka šādi gadījumi ir reti.

Ietekme uz skeleta muskuļu darbību: pacientiem ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija (ieskaitot miozītu) un reti – rabdomiolīze ar akūtu nieru mazspēju vai bez tās, ārstējot ar visām rosuvastatīna devām, bet vairāk ar devām virs 20 mg.

Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem ir novērota no devas atkarīga KK līmeņa palielināšanās, vairumā gadījumu pārmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās ($> 5 \times \text{ANR}$), terapija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz aknu darbību: Tāpat kā lietojot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, nelielam pacientu skaitam, kas saņēma rosuvastatīnu novēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos; vairums gadījumu bija viegli, asimptomātiski un pārejoši.

Ir ziņojumi par sekojošām blakusparādībām, lietojot dažus statīnus:

- Seksuāla disfunkcija
- Izņēmuma gadījumā intersticiāla plaušu slimība, īpaši ilgstošas terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņojumi par rabdomiolīzi, nopietniem nieru un aknu traucējumiem (galvenokārt aknu transamināžu paaugstināšanās) ir biežāki 40 mg devai.

Laboratoriskie raksturlielumi

Kontrolētos klīniskajos monoterapijas pētījumos klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās ($\text{AlAT un/vai AsAT} \geq 3 \times \text{NAR}$) biežums ezetimībam (0,5%) un placebo (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīgs. Viena laicīgas lietošanas pētījumos biežums bija 1,3% ar ezetimību un statīnu ārstētiem pacientiem un 0,4% tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem. Šī paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, tā nebija saistīta ar holestāzi, un raksturlielumi pēc terapijas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas gaitā normalizējās. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par $\text{KFK} > 10 \times \text{NAR}$ 4 no 1674 (0,2%) pacientu, kuri lietoja ezetimību, salīdzinot ar 1 no 786 (0,1%) pacientu, kuri saņēma placebo, un 1 no 917 (0,1%) pacientu, kuriem ordinēja ezetimību un statīnu, salīdzinot ar 4 no 929 (0,4%), kuri lietoja tikai statīnu. Netika novēroti miopātijas vai rabdomiolīzes gadījumi, ko izraisīja ezetimībs, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuri lietoja placebo vai tikai statīnu. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rosulip drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. (Skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rosuvastatīns: 52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, KK līmeņa paaugstināšanos $> 10 \times \text{ANR}$ un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk nekā pieaugušajiem. No cita aspekta, rosuvastatīna drošuma profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

Ezetimībs: pētījumā, kur tika iekļauti bērni (no 6 līdz 10 gadu vecumam) ar heterozigotu ģimenes vai sporādisku hiperholesterinēmiju ($n=138$), 1,1% (1 pacientam) pacientiem ezetimība grupā tika novērota AlAT un/vai AsAT paaugstināšanās ($\geq 3 \times \text{NAR}$, hronoloģiski), salīdzinot ar 0% placebo grupā. KFK paaugstināšanās ($\geq 10 \times \text{NAR}$) netika novērota. Netika ziņots par miopātijas gadījumiem.

Atsevišķā pētījumā, kur tika iekļauti pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam) ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju ($n=248$), 3 % (4 pacientiem) pacientiem ezetimība/simvastatīna grupā tika novērota AlAT un/vai AsAT paaugstināšanās ($\geq 3 \times \text{NAR}$), salīdzinot ar 2 % (2 pacientiem) pacientu simvastatīna

monoterapijas grupā; šie rādītāji attiecīgi bija 2 % (2 pacienti) un 0 % KFK paaugstināšanās ($\geq 10 \times$ NAR). Netika ziņots par miopātijas gadījumiem. Šie pētījumi nebija piemēroti reti sastopamu blakusparādību salīdzināšanai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav publicēti literatūras dati par rosuvastatīna pārdozēšanu.

Pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav.

Klīniskajos pētījumos, lietojot ezetimibu pa 50 mg dienā 15 veseliem indivīdiem 14 dienas vai pa 40 mg/dienā 18 pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju 56 dienas, panesamība kopumā bija laba.

Dzīvniekiem toksisku ietekmi nenovēroja pēc vienas perorālas 5000 mg/kg ezetimiba devas žurkām un pelēm, un 3000 mg/kg devas suņiem.

Tika ziņots par dažiem ezetimiba pārdozēšanas gadījumiem; visbiežāk bez nevēlamām blakusparādībām. Novērotās blakusparādības nebija nopietnas.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoša ārstēšana. Ir jānosaka un jāmonitorē aknu funkcionālie testi un KK līmenis. Hemodialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdu modificējošie līdzekļi, dažādu lipīdus modificējošo līdzekļu kombinācija.

ATĶ kods: C10BA06

Rosuvastatīns

Darbības mehānisms

Rosuvastatīns ir selektīvs un konkurējošs HMG–CoA reduktāzes (enzīms, kas ierobežo 3–hidroksi–3–metilglutaril koenzīma A pārvēršanas ātrumu par mevalonātu, holesterīna priekšsavienojumu) inhibitors. Rosuvastatīna primārās darbības vieta ir aknas, kas ir mērķa orgāns holesterīna pazemināšanai.

Rosuvastatīns palielina ZBL šūnas virsmas receptoru skaitu aknās, veicinot ZBL saistīšanu un katabolismu, un nomāc LZBL sintēzi aknās, tādējādi mazinot kopējo LZBL un ZBL daļiņu skaitu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rosuvastatīns mazina paaugstinātu ZBL holesterīna, kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni un paaugstina ABL holesterīna līmeni, kā arī pazemina ApoB, neABL–H, LZBL –H, LZBL –TG un palielina ApoA–I līmeni (skatīt tabulu zemāk). Rosuvastatīns arī pazemina ZBL–H/ABL–H, kopējā H/ABL–H un neABL–H/ABL–H un ApoB/ApoA–I attiecību.

Atbildreakcija pret devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju (IIa un IIb tips)

(pielāgota vidējā procentuālā novirze no sākotnējā līmeņa)

Deva	N	ZBL-H	Kopējais-H	ABL-H	TG	neABL-H	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Atbildreakciju uz rosuvastatīnu novēro 1 nedēļu pēc terapijas sākšanas un 90% no maksimālās atbildreakcijas parasti tiek sasniegti 2 nedēļu laikā. Maksimālā atbildreakcija parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas pēc tam.

Ezetimibs

Darbības mehānisms

Ezetimibs pieder pie jaunas lipīdu līmeni pazeminošu savienojumu grupas, kas selektīvi inhibē holesterīna un radniecīgu augu sterolu uzsūkšanos zarnās. Ezetimibs ir aktīvs pēc perorālas lietošanas, tā darbības mehānisms atšķiras no citu grupu holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu (piemēram, statīnu, žultsskābju sekvestrantu [rezīnu], fibrīnskābes atvasinājumu un augu sterolu) darbības mehānisma. Ezetimiba mērķis molekulārā līmenī ir sterolu transportieris, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), kas atbild par holesterīna un fitosterolu uzsūkšanos zarnās.

Ezetimibs lokalizējas tievo zarnu skropstiņepitēlijā un kavē holesterīna uzsūkšanos, mazinot intestinālā holesterīna piegādi aknām. Statīni mazina holesterīna sintēzi aknās, un kopā šie atšķirīgie darbības mehānismi papildinoši pazemina holesterīna līmeni. Molekulārais darbības mehānisms nav pilnībā izprasts. Divu nedēļu klīniskajā pētījumā 18 pacientiem ar hiperholesterinēmiju ezetimibs kavēja holesterīna uzsūkšanos zarnās par 54% salīdzinājumā ar placebo.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veiktas pirmsklīnisko pētījumu sērijas, lai noteiktu ezetimiba selektivitāti holesterīna uzsūkšanās kavēšanā. Ezetimibs kavēja [¹⁴C]-holesterīna uzsūkšanos, neietekmējot triglicerīdu, taukskābju, žultsskābju, progesterona, etinilestradiola, kā arī taukos šķīstošo A un D vitamīnu uzsūkšanos.

Epidemioloģiskos pētījumos noskaidrots, ka kardiovaskulārā saslimstība un mirstība tieši atkarīga no kopējā H un ZBL-H līmeņa un apgriezti atkarīga no ABL-H līmeņa.

Ezetimiba lietošana ar statīnu ir efektīva kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanai pacientiem ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē.

Rosuvastatīna-ezetimiba vienlaicīga lietošana

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sešas nedēļas ilgā randomizētā, dubultklā, paralēlu grupu klīniskajā pētījumā tika salīdzināta ezetimiba (10 mg deva), kas pievienota stabilai rosuvastatīna terapijai ar rosuvastatīna devas palielināšanu no 5 līdz 10 mg vai no 10 līdz 20 mg (n=440). Apkopotie dati uzskatāmi parādīja, ka ezetimibs, kas pievienots stabilai rosuvastatīna terapijai pa 5 mg vai 10 mg, pazemināja ZBL holesterīna līmeni par 21%. Pretstatā tam rosuvastatīna devas divkāršošana līdz 10 mg vai 20 mg pazemināja ZBL holesterīna līmeni par 5,7% (atšķirība starp grupām – 15,2%, p <0,001). Atsevišķi vērtējot, ezetimibs plus rosuvastatīns pa 5 mg pazemināja ZBL holesterīna līmeni vairāk nekā rosuvastatīns pa 10 mg (atšķirība 12,3%; p <0,001), un ezetimibs plus rosuvastatīns pa 10 mg pazemināja ZBL holesterīna līmeni vairāk nekā rosuvastatīns pa 20 mg (atšķirība 17,5%; p <0,001).

Sešas nedēļas ilgs, randomizēts, klīniskais pētījums tika plānots, lai izpētītu rosuvastatīna pa 40 mg monoterapijā vai tā kombinācijā ar ezetimibu pa 10 mg efektivitāti un drošumu pacientiem ar augstu koronārās sirds slimības risku (n=469). Nozīmīgi vairāk pacientiem, kuri saņēma rosuvastatīna/ezetimiba kombināciju, salīdzinot ar rosuvastatīnu monoterapijā, tika panākts ZBL holesterīna mērķa līmenis atbilstoši ATP III (<100 mg/dl; 94,0% vs. 79,1%; $p < 0,001$). Rosuvastatīns pa 40 mg bija efektīvs aterogēniskas lipīdu koncentrācijas pazemināšanā šajā augsta riska populācijā.

Randomizētā, atklātā 12 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā tika izpētīta ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanās katrā terapijas grupā (rosuvastatīns pa 10 mg plus ezetimibs pa 10 mg, rosuvastatīns pa 20 mg/ezetimibs pa 10 mg, simvastatīns pa 40 mg/ezetimibs pa 10 mg, simvastatīns pa 80 mg/ezetimibs pa 10 mg). Minētā līmeņa pazemināšanās no sākotnējās vērtības, lietojot rosuvastatīnu nelielu devu kombinācijās, bija 59,7%, kas ievērojami pārsniedza simvastatīna nelielu devu kombināciju iedarbību, t.i., 55,2% ($p < 0,05$).

Ārstēšana ar rosuvastatīnu augstu devu kombinācijās pazemināja ZBL holesterīna līmeni par 63,5%, salīdzinot ar 57,4%, kas iegūts, lietojot simvastatīnu augstu devu kombinācijā ($p < 0,001$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Rosulip visās pediatriskās populācijas apakšgrupās paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rosuvastatīna un ezetimiba kombinētā terapija

Vienlaicīgas 10 mg rosuvastatīna un 10 mg ezetimiba devas lietošanas rezultātā tika novērota rosuvastatīna AUC vērtības palielināšanās pacientiem ar hiperholesterinēmiju aptuveni 1,2 reizes. Nevar izlēgt rosuvastatīna un ezetimiba farmakodinamisko mijiedarbību attiecībā uz blakusparādībām.

Rosuvastatīns

Uzsūkšanās: maksimālais rosuvastatīna līmenis plazmā tiek sasniegts apmēram 5 stundas pēc devas iekšķīgas lietošanas. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 20%.

Izkliede: rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL–H klīrensa vieta. Rosuvastatīna izklijes apjoms ir apmēram 134 l. Aptuveni 90% rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija: rosuvastatīna metabolisms ir ierobežots (aptuveni 10%), *In vitro* metabolisma pētījumā, izmantojot cilvēka hepatocītus, konstatēja, ka rosuvastatīns ir vājš substrāts citohroma P450 metabolismam. Galvenais iesaistītais izoenzīms bija CYP2C9, 2C19, 3A4 un 2D6 iesaistīti mazākā apmērā. Galvenie metabolīti ir N-demetil un laktona metabolīti. N–dezmetilsavienojums ir apmēram par 50% mazāk aktīvs kā rosuvastatīns, turpretī laktona savienojums tiek uzskatīts kā klīniski neaktīvs. Pamatsavienojums veido vairāk nekā 90% no cirkulējošā HMG CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Eliminācija: apmēram 90% rosuvastatīna devas izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem (sastāv no absorbētās un neabsorbētās aktīvās vielas) un atlikusī daļa – ar urīnu. Apmēram 5% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 19 stundas. Eliminācijas pusperiods nepagarinās pie augstākām devām. Ģeometriski vidējais plazmas klīrenss ir apmēram 50 litri/stunda (variāciju koeficients 21,7%). Tāpat kā citiem HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, rosuvastatīna metabolismā aknās piedalās membrānas transportētājs OATP-C, kam ir svarīga nozīme rosuvastatīna eliminācijā aknās.

Linearitāte: rosuvastatīna sistēmiskā ekspozīcija palielinās proporcionāli devai. Nav izmaiņas farmakokinētiskos parametros pēc vairākām atkārtotām dienas devām.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums: vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna farmakokinētiku pieaugušiem. Iedarbība bērniem un pusaudžiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju bija līdzīga vai vājāka kā pieaugušiem pacientiem ar dislipidēmiju (skatīt turpmāksadāļā "Pediatriskā populācija").

Rase: farmakokinētikas pētījumi pierāda aptuveni divkārtu vidējā AUC un C_{max} palielinājumu Āzijas izcelsmes pacientiem (japāņi, ķīnieši, filipīnieši, vjetnamieši, korejieši), salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Āzijas un indiešu izcelsmes pacientiem vidējais AUC un C_{max} palielinās aptuveni 1,3 reizes. Populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā baltās rases un tumšādāno pacientu grupās.

Nieru darbības traucējumi: pētījumā ar cilvēkiem, kam bija dažādas pakāpes nieru mazspēja, viegla vai vidēji smaga slimība neietekmēja rosuvastatīna vai N-demetilmetabolīta koncentrāciju plazmā. Taču pacientiem ar smagu darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem rosuvastatīna koncentrācija plazmā palielinājās 3 reizes un N-demetil metabolīta koncentrācija palielinājās 9 reizes. Rosuvastatīna līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem ar hemodialīzi bija apmēram par 50% lielāka kā veseliem brīvprātīgiem.

Aknu darbības traucējumi: pētījumā ar pacientiem, kam bija dažādas pakāpes aknu mazspēja, nekonstatēja pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību, ja pēc *Child-Pugh* klasifikācijas stāvoklis vērtējams ar ≥ 7 punktiem. Tomēr 2 cilvēkiem ar vērtējumu 8 un 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas sistēmiskā iedarbība palielinājās vismaz 2 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kam vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas bija zemāks. Nav lietošanas pieredzes pacientiem ar vērtējumu virs 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Ģenētiskais polimorfisms: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, arī rosuvastatīna, izkļiedē ir iesaistītas OATP1B1 un BCRP transportolbaltumvielas. Pacientiem ar SLCO1B1 (OATP1B1) un/vai ABCG2 (BCRP) ģenētisko polimorfismu ir palielinātas rosuvastatīna kopējās iedarbības risks. Individuāls SLCO1B1 c.521CC un ABCG2 c.421AA polimorfisms saistīts ar lielāku rosuvastatīna kopējo iedarbību (AUC), salīdzinot ar SLCO1B1 c.521TT vai ABCG2 c.421CC genotipiem. Šī specifiskā genotipēšana klīniskā praksē netiek veikta, bet ja zināms, ka pacientiem ir šis polimorfisms, ieteicams lietot mazāku Rosulip dienas devu.

Pediatriskā populācijā: divos farmakokinētikas pētījumos ar rosuvastatīnu (lietojot tabletes) 10 - 17 vai 6 - 17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem (pavisam 214) ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju pierādīts, ka iedarbība pediatriskiem pacientiem ir līdzīga vai vājāka nekā pieaugušiem pacientiem. Rosuvastatīna iedarbība 2 gadu periodā bija paredzama atkarībā no devas un lietošanas laika.

Ezetimibs

Uzsūkšanās: pēc perorālas lietošanas ezetimibs strauji uzsūcas un lielā apmērā savienojas ar farmakoloģiski aktīvo fenola glikuronīdu (ezetimiba glikuronīds). Vidējā maksimālā ezetimiba glikuronīda koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1 – 2 stundās, bet ezetimiba – 4 – 12 stundās. Ezetimiba absolūtā bioloģiskā pieejamība nav nosakāma, jo savienojums praktiski nešķīst ūdens vidē, kas ir piemērota injekcijām.

Vienlaicīga uztura lietošana (daudz tauku saturoša vai beztauku maltīte) neietekmē ezetimiba perorālo bioloģisko pieejamību. Ezetimibu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Izkliede: ezetimibs un ezetimiba glikuronīds attiecīgi 99,7% un 88 – 92% apjomā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem.

Biotransformācija: ezetimibs tiek metabolizēts primāri tievās zarnās un aknās glikuronīdu konjugācijas (II. fāzes reakcija) veidā ar turpmāku izdalīšanos ar žulti. Minimāls oksidatīvais metabolisms (I. fāzes reakcija) novērots visām pārbaudītām sugām. Ezetimibs un ezetimiba glikuronīds ir svarīgākie plazmā atklātie zāļu lietošanas radītie savienojumi, kas veido attiecīgi aptuveni 10 – 20% un 80 – 90% kopējā zāļu daudzuma plazmā. Gan ezetimibs, gan ezetimiba glikuronīds no plazmas tiek izvadīti lēni, vērojama nozīmīga enterohepatiska cirkulācija. Ezetimiba un ezetimiba glikuronīda pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Eliminācija: pēc perorālas ^{14}C -ezetimiba (20 mg) lietošanas cilvēkam kopējais ezetimibs veidoja aptuveni 93% kopējās radioaktivitātes plazmā. Attiecīgi aptuveni 78% un 11% ievadītās radioaktivitātes izdalījās izkārnījumos un urīnā 10 dienu savākšanas periodā. Pēc 48 stundām plazmā vairs nebija nosakāma radioaktivitātes līmeņa.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums: gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jaunākiem (18 – 45 g.v.) kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā ir aptuveni divreiz augstāka. ZBL-H līmeņa pazemināšanās un drošuma raksturojums gados vecākiem un jauniem ar ezetimibu ārstētiem pacientiem ir līdzīgs. Tāpēc gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā ir nedaudz augstāka (par aptuveni $< 20\%$). ZBL-H līmeņa pazemināšanās un drošuma raksturojums ar ezetimibu ārstētiem vīriešiem un sievietēm ir līdzīgs, tāpēc deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi: pēc vienas 10 mg ezetimiba devas lietošanas pacientiem ar smagu nieru slimību ($n=8$; vidējais $\text{KrKl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kopējā ezetimiba vidējais AUC salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem ($n=9$) palielinājās 1,5 reizes. Šis rezultāts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Vēl vienam pacientam šajā pētījumā (pēc nieru pārstādīšanas, kurš saņēma daudz zāļu, tostarp ciklosporīnu) kopējā ezetimiba iedarbība bija 12 reizes lielāka.

Aknu darbības traucējumi: pēc vienas 10 mg ezetimiba devas lietošanas vidējais kopējā ezetimiba laukums zem līknes (AUC) pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc Child-Pugh skalas) palielinājās aptuveni 1,7 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem. 14 dienu daudzdevu pētījumā (10 mg dienā) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc Child-Pugh skalas) kopējā ezetimiba vidējais AUC 1. un 14. dienā bija aptuveni 4 reizes lielāks salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav zināms, kā pastiprināta ezetimiba iedarbība iespaido pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem (> 9 punkti pēc Child-Pugh skalas) aknu darbības traucējumiem, tāpēc šiem pacientiem Rosulip nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācijā: bērniem ≥ 6 gadiem un pieaugušajiem ezetimiba farmakokinētika ir līdzīga. Farmakokinētiskie dati par 6 gadiem jaunāku bērnu grupā nav pieejami. Ir klīniskā pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar HoFH, HeFH un sitosterolēmiju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienlaicīgas lietošanas pētījumos ar ezetimibu un statīniem novērotā toksiskā ietekme galvenokārt bija tāda pati kā parasti statīnu lietošanas gadījumā. Dažu veidu toksiskā ietekme bija stiprāk izteikta nekā

ārstējot tikai ar statīniem. To attiecina uz vienlaicīgās terapijas farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību. Klīniskajos pētījumos šādu mijiedarbību nenovēroja. Miopātijas žurkām radās tikai pēc tādu devu lietošanas, kas radīja vairākkārt lielāku iedarbību nekā terapeitiskā deva cilvēkam (statīnu AUC bija apmēram 20 reižu lielāks un aktīvo metabolītu AUC bija apmēram 500 – 2000 reižu lielāks).

In vivo un *in vitro* pārbaužu sērijās ezetimībs, lietots atsevišķi vai kopā ar statīniem, neizraisīja genotoksisku iedarbību. Ilgstošo ezetimība kancerogēno testu rezultāti bija negatīvi. Vienlaicīga ezetimība un statīnu lietošana žurkām nebija teratogēniska. Grūsnām trušu mātītēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits).

Rosuvastatīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Specifiskas pārbaudes, lai novērtētu ietekmi uz hERG, nav veiktas. Nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet konstatētas dzīvniekiem pie iedarbības līmeņa, kas līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim, bija šādas: atkārtotu devu toksicitātes pētījumos histopatoloģiskas aknu pārmaiņas, kuras varētu būt izraisījusi rosuvastatīna farmakoloģiskā iedarbība, novēroja pelēm un žurkām, mazāk izteiktu ietekmi novēroja uz suņiem, bet ne pērtiķu žultspūsli. Turklāt, lietojot lielākas devas, pērtiķiem un suņiem novēroja toksisku ietekmi uz sēkliniekiem. Reproductīvo toksicitāti novēroja žurkām, kas izpaudās ar samazinātu metienu, samazinātu mazuļu ķermeņa masu un dzīvildzi, kas novērota, lietojot mātītei toksiskas devas, kad sistēmiskā iedarbība vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības līmeni.

Ezetimībs

Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība hronisko toksiskumu nav atklāti toksiskās ietekmes mērķorgāni. Četras nedēļas ar ezetimību ārstētiem suņiem ($\geq 0,03$ mg/kg dienā) holesterīna koncentrācija žultspūšļa žultī palielinājās 2,5 – 3,5 reizes. Tomēr viena gada pētījumā ar suņiem, kas saņēma līdz 300 mg/kg dienā, nenovēroja biežāku holelitiāzi un citus hepatobiliārus traucējumus. Šo datu nozīme cilvēkam nav zināma. Litogēnisku risku, kas saistīts ar terapeitisku ezetimība lietošanu, tomēr nevar pilnībā noliegt. Ezetimībs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, žurkām un trušiem tas nebija arī teratogēnisks un neietekmēja prenatalo un postnatālo attīstību. Ezetimībs vairākkārtējās devās pa 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām un trušiem šķērso placentas barjeru. Ezetimība un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embriotētālu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kodols

Silicizēta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze (E460) un koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551))

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E572)

Povidons (E1201)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Mannīts (E421)

Nātrija laurilsulfāts (E514)

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze (E463)

Kapsulas apvalks

Rosulip 10 mg/10 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš un korpuss: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns

Rosulip 20 mg/10 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš: sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), želatīns

Kapsulas korpuss: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojumi (OPA/Al/PVC//Al) ar 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84 vai 90 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38

Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Rosulip 10 mg/10 mg cietās kapsulas: 14-0194

Rosulip 20 mg/10 mg cietās kapsulas : 14-0195

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 10. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 27. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023