

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rosazimib 5 mg/10 mg apvalkotās tabletes
 Rosazimib 10 mg/10 mg apvalkotās tabletes
 Rosazimib 15 mg/10 mg apvalkotās tabletes
 Rosazimib 20 mg/10 mg apvalkotās tabletes
 Rosazimib 40 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

5 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 5 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (kalcija sāls veidā) un 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).
 10 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 10 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (kalcija sāls veidā) un 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).
 15 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 15 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (kalcija sāls veidā) un 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).
 20 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 20 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (kalcija sāls veidā) un 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).
 40 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 40 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) (kalcija sāls veidā) un 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

	5 mg/10 mg apvalkotās tabletes	10 mg/10 mg apvalkotās tabletes	15 mg/10 mg apvalkotās tabletes	20 mg/10 mg apvalkotās tabletes	40 mg/10 mg apvalkotās tabletes
laktoze	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,84 mg

Zāles satur nātrija zīmes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

5 mg/10 mg: Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām, vienā tabletes pusē ar iegravētu zīmi R1. Tabletes diametrs: aptuveni 10 mm.
 10 mg/10 mg: Bāli brūngani dzeltenas līdz bāli brūni dzeltenas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām, vienā tabletes pusē ar iegravētu zīmi R2. Tabletes diametrs: aptuveni 10 mm.
 15 mg/10 mg: Bāli rozīgi oranžas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām, vienā tabletes pusē ar iegravētu zīmi R3. Tabletes diametrs: aptuveni 10 mm.
 20 mg/10 mg: Bāli rozā, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām, vienā tabletes pusē ar iegravētu zīmi R4. Tabletes diametrs: aptuveni 10 mm.
 40 mg/10 mg: Bāli pelēcīgi violetas līdz bāli pelēkvioletas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām, vienā tabletes pusē ar iegravētu zīmi R5. Tabletes diametrs: aptuveni 10 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Primāra hiperholesterinēmija/homozigotiskas ģimenes hiperholesterinēmija

Rosazimib kā papildterapija diētai un citām nefarmakoloģiskām ārstēšanas metodēm (piemēram, fiziskā aktivitāte, svara samazināšana) ir indicēts primāras hiperholesterinēmijas (heterozigotisku ģimenes un ne-ģimenes) vai homozigotiskas ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri tiek atbilstoši kontrolēti ar atsevišķi ordinētiem monopreparātiem, lietojot tādās pašās devās kā fiksētajā devu kombinācijā.

Kardiovaskulāro notikumu profilakse

Rosazimib ir indicēts kā papildterapija kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanai pieaugušajiem pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) un ar akūto koronāro sindromu (AKS) anamnēzē, kuri tiek atbilstoši kontrolēti ar vienlaicīgi lietotu rosuvastatīnu un ezetimibu kā atsevišķas zāles, tādās pašās devās kā fiksētajā devu kombinācijā.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Pirms terapijas uzsākšanas pacientam ir jānozīmē standarta holesterīnu pazeminoša diēta, kura ir jāturpina arī ārstēšanas laikā.

Rosazimib ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Rosazimib var lietot jebkurā diennakts laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pirms Rosazimib lietošanas uzsākšanas, pacienta stāvoklim jābūt kontrolētam ar vienlaicīgi lietoto monopreparātu devām. Pārejot uz Rosazimib lietošanu, devai jābūt balstītai uz kombinācijas katras sastāvdaļas devu.

Rosazimib 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.

Lietošana vienlaicīgi ar žultsskābju sekvestrantiem

Rosazimib jālieto vai nu 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Īpašas pacientu grupas*Gados vecāki cilvēki

Pacientiem >70 gadiem ieteicamā rosuvastatīna sākuma deva ir 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav nepieciešama cita devas pielāgošana attiecībā uz vecumu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <60 ml/min) ieteicamā rosuvastatīna sākuma deva ir 5 mg. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 40 mg/10 mg deva ir kontrindicēta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem visas Rosazimib devas ir kontrindicētas (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas).

Pacientiem ar vidēji smagiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) vai smagiem (>9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Rosazimib nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Rosazimib ir kontraindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rase

Novērota rosuvastatīna palielināta sistēmiskā iedarbība Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicamā sākuma deva Āzijas izcelsmes pacientiem ir 5 mg rosuvastatīna. Šiem pacientiem 40 mg/10 mg deva ir kontraindicēta.

Ģenētiskais polimorfisms

Ir zināms īpaša veida ģenētiskais polimorfisms, kas var izraisīt paaugstinātu rosuvastatīna iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem piemīt šāda veida polimorfisms, ir ieteicama mazāka rosuvastatīna dienas deva.

Devu pacientiem ar miopātijas predispozīciju

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai ir 5 mg rosuvastatīna (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažiem no šiem pacientiem 40 mg/10 mg deva ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotās zāles

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

Pediatriskā populācija

Rosazimib drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadiem nav noteikts. Rosazimib nav ieteicams lietot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontraindikācijas

Rosazimib ir kontraindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kuriem ir aktīva aknu slimība, ieskaitot neizskaidrojamu, persistējošu aknu transamināžu paaugstināšanos un jebkādu transamināžu paaugstināšanos, ja rādītāji pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vairāk kā 3 reizes;
- pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min);
- pacientiem ar miopātiju;
- pacienti, kuri vienlaicīgi saņem sofobuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem, kuri paralēli lieto ciklosporīnu;
- grūtniecības un krūts barošanas laikā, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto piemērotu kontracepciju.

Rosazimib 40/10 mg ir kontraindicēts pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai/rabdomiolīzei. Šie faktori ir:

- vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <60 ml/min);
- hipotireoze;
- iedzimti muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai

- fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana;
- gadījumi, kad var paaugstināties plazmas līmenis;
- Āzijas izcelsmes pacienti;
- vienlaicīga fibrātu lietošana (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri ārstēti ar lielākām rosuvastatīna devām, īpaši 40 mg lielām devām, novērota ar teststrēmeļu palīdzību konstatēta galvenokārt tubulāras izcelsmes proteīnūrija, tomēr vairumā gadījumu tā bija pārejoša vai periodiska. Proteīnūrija parasti ir pārejoša un nav saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru slimību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā lietojot 40 mg devu, ir biežāki ziņojumi par nopietnām blakusparādībām nieru darbībā. Pacientiem, kuri saņem 40 mg rosuvastatīna devu, veicot pārbaudi ierastā kārtībā, jāapsver nieru darbības novērtēšanas vajadzība.

Ietekme uz kaulu un muskuļu sistēmu

Pacientiem, kuri lieto rosuvastatīnu visu devu diapazonā, bet īpaši >20 mg, ir novērota rosuvastatīna ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze.

Ezetimība pēc reģistrācijas periodā ir ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Lielākā daļa pacientu, kuriem novēroja rabdomiolīzi, lietoja statīnu vienlaicīgi ar ezetimību. Tomēr par rabdomiolīzi ļoti reti tiek ziņots ezetimība monoterapijas gadījumā un, ļoti reti, ja ezetimību lieto kopā ar tādām vielām, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku. Ja aizdomas par miopātiju pamatojas uz muskuļu simptomiem vai to apstiprina kreatīnīna fosfokināzes (KFK) līmenis, kas >10 reizes pārsniedz NAR, nekavējoties jāpārtrauc ezetimība, jebkura statīna un arī jebkuru zāļu, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku, vienlaicīga lietošana. Visi pacienti, kuri uzsāk Rosazimib terapiju, jāinformē par miopātijas risku, un jābrīdina nekavējoties ziņot par pēkšņām, nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Kreatīnīna noteikšana

Kreatīnīna (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 x NAR), pārbaude jāatkārto 5 - 7 dienu laikā. Ja atkārtoti apstiprinās, ka KK līmenis ir > 5 x NAR, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas

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

- nieru darbības traucējumi,
- hipotireoze,
- pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir pārmantotas muskuļu slimības,
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir muskuļu toksicitātes pazīmes, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu,
- pārmērīga alkohola lietošana,
- vecums >70 gadiem,
- gadījumi, kad var paaugstināties līmenis plazmā (skatīt 4.2., 4.5. un 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 ($> 5x$ NAR), 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 ($>5x$ NAR) vai ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir $\leq 5x$ NAR). Ja simptomi pāriet un KK koncentrācija normalizējas, tad var atsākt terapiju ar Rosazimib vai kādu citu HMG–CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot vismazāko ieteicamo devu un turpinot pacienta rūpīgu novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem KK līmeņa monitorēšana nav nepieciešama.

Ir bijuši ļoti reti ziņojumi par imūnmediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM) statīnu, ieskaitot rosuvastatīnu, lietošanas laikā vai pēc tās. IMNM ir klīniski raksturīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, kas pastāv neraugoties uz statīnu terapijas pārtraukšanu.

Klīniskajos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot rosuvastatīnu kopā ar kādu citu līdzekli, nekonstatēja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kuri saņēma citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem, piemēram, gemfibrozilu, ciklosporīnu, nikotīnskābi, azola pretsēnīšu līdzekļiem, proteāzes inhibitoriem un makrolīdu grupas antibiotikām, tika novērots palielināts miozīta un miopātijas biežums. Gemfibrozilu lietojot vienlaicīgi ar kādu no HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, paaugstinās miopātijas risks. Tādēļ nav ieteicama Rosazimib kombinācija ar gemfibrozilu. Rosazimib lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem, rūpīgi jāizvērtē ieguvums no lipīdu līmeņa tālākas pazemināšanas pret iespējamo šādas kombinētas terapijas risku. Rosuvastatīna 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

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

Fuzidīnskābe

Rosazimib nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar sistēmiskai lietošanai paredzētajām fuzidīnskābes zāļu formām vai 7 dienu laikā pēc fuzidīnskābes terapijas pārtraukšanas. Pacientiem, kam sistēmiskas fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, fuzidīnskābes terapijas laikā ir jāpārtrauc statīnu lietošana. Ir ziņots par rābdmiolīzes gadījumiem (ieskaitot dažus nāves gadījumus) 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 sistēmiskās fuzidīnskābes terapija, piemēram, smagu infekciju ārstēšanai, Rosazimib un fuzidīnskābes vienlaicīgas lietošanas nepieciešamība ir jāizskata katrā gadījumā atsevišķi un tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Ietekme uz aknām

Tāpat kā citi HMG–CoA reduktāzes inhibitori, arī Rosazimib uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pārmērīgi lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Ir ieteicams pirms terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus kontrolēt aknu funkcionālos testus. Rosazimib ir jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja seruma transamināžu rādītāji pārsniedz normu vairāk kā 3 reizes. Pēcreģistrācijas periodā ziņojumi par nopietnu ietekmi uz aknām (galvenokārt par

palielinātu aknu transamināžu līmeni) bija biežāki lietojot 40 mg devu.

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

Kontrolētos pētījumos par vienlaicīgu lietošanu, kur pacienti saņēma ezetimibu kopā ar statīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]). Būtu jāveic aknu funkciju testi pirms Rosazimib terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rase

Farmakokinētikas pētījumi ar rosuvastatīnu parāda palielinātu iedarbību Āzijas izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar balto rasi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Pētāmām personām, kuras saņēma rosuvastatīnu vienlaicīgi ar dažādiem proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonavīru, novērota palielināta rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība. Jāņem vērā gan lipīdu līmeņa pazemināšanas sniegtais guvums, lietojot rosuvastatīnu 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 rosuvastatīna deva netiek pielāgota. (Skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tai raksturīgie simptomi ietver apgrūtinātu elpošanu, neproduktīvu klepu un vispārējā stāvokļa pasliktināšanos (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību, ārstēšana ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar paaugstinātu diabēta attīstības risku var izraisīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kad jāpiemēro oficiāla diabēta ārstēšana. Tomēr šo risku atsver vaskulārā riska samazināšanās statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nav iemesls statīnu lietošanas pārtraukšanai. Riska grupas pacientiem, (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 – 6,9 mmol/l, $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija), nepieciešama klīniska, gan bioķīmiska novērošana atbilstoši nacionālajām vadlīnijām.

JUPITER pētījumā ziņotā kopējā cukura diabēta sastopamība bija 2,8 % rosuvastatīna grupā un 2,3 % placebo grupā – pārsvarā pacientiem, kuriem glikozes līmenis tukšā dūšā bija 5,6 – 6,9 mmol/l.

Fibrāti

Nav noskaidrots ezetimiba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar fibrātiem. Ja pacientam, kurš lieto Rosazimib un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Antikoagulanti

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

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Lietojoš rosuvastatīnu, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt bīstama dzīvībai vai letāla. Zāļu parakstīšanas brīdī pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un stingri jāuzrauga. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šo reakciju, Rosazimib lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija.

Ja, lietojot Rosazimib, pacientam ir radusies nopietna reakcija, piemēram, SJS vai DRESS, ārstēšanu ar Rosazimib šim pacientam nekad vairs nedrīkst atsākt.

Palīgvielas

Rosazimib satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

Rosazimib satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontraindicētas kombinācijas

Ciklosporīns: Rosazimib ir kontrindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ciklosporīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC bija vidēji 7 reizes lielāks, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem (skatīt 1. tabulu). Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Pētījumā ar astoņiem pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuriem kreatinīna klīrenss bija lielāks nekā 50 ml/min un kuri lietoja pastāvīgu ciklosporīna devu, vienas 10 mg ezetimība devas rezultātā 3,4 reizes (robežās no 2,3 – 7,9 reizēm) palielinājās vidējais kopējā ezetimība AUC salīdzinājumā ar veselīem kontroles grupas pacientiem citā pētījumā (n=17), kuri lietoja ezetimību monoterapijā. Citā pētījumā nieru transplantācijas pacientam ar smagu nieru mazspēju, kurš lietoja ciklosporīnu un daudzus citus medikamentus, kopējā ezetimība iedarbība, salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem, kuri lietoja ezetimību monoterapiju, palielinājās 12 reizes. Divu periodu krusteniska pētījuma laikā 12 veselīgiem pacientiem, nozīmējot 8 dienas katru dienu 20 mg ezetimība vienlaicīgi ar ciklosporīna reizes devu 100 mg, 7. dienā vidēji par 15 % palielinājās ciklosporīna AUC (robežās no 10% samazinājuma līdz 51% pieaugumam), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai ciklosporīna monoterapiju reizes devā 100 mg. Nav veikti kontrolēti pētījumi par ezetimība un ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz nieru transplantācijas pacientiem.

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Proteāzes inhibitori: kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Piemēram, farmakokinētiskā pētījumā vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (300 mg atazanavīra/100 mg rītonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem bija saistīta attiecīgi ar apmēram trīs reizes un septiņas reizes palielinātu rosuvastatīna AUC un 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 1. tabulu un 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Transportolbaltumvielu inhibitori: rosuvastatīns ir noteiktu transportolbaltumvielu, arī aknās esošās uzņemšanas transportvielas OATP1B1 un izplūdes transportvielas BCRP substrāts. Vienlaicīga rosuvastatīna un zāļu, kas ir šo transportolbaltumvielu inhibitori, lietošana var palielināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā un miopātijas risku (skatīt 1. tabulu, 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Fibrāti: lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi 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 un citi fibrāti palielina miopātijas risku, ja tiek lietoti kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, iespējams tāpēc, ka tie var izraisīt miopātiju arī vieni paši. 40 mg/10 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Arī šiem pacientiem

ieteicamā sākuma deva ir 5 mg.

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. apakšpunktā).

Vienlaicīga fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana mēreni palielina kopējo ezetimiba koncentrāciju (attiecīgi apmēram 1,5 un 1,7 reizes). Ezetimiba lietošana kopā ar citiem fibrātiem nav pētīta.

Fibrāti var palielināt holesterīna izdali žultī, veidojot žultsakmeņus. Pētījumos dzīvniekiem ezetimibs dažreiz palielināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī, bet ne visām dzīvnieku sugām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar ezetimiba terapeitisko lietošanu.

Fuzidīnskābe: vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu lietošana var palielināt miopātijas un tostarp rabdmiolīzes risku. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi) pagaidām nav zināms. Ir ziņots par rabdmiolīzes gadījumiem (ieskaitot dažus nāves gadījumus) pacientiem, kuri saņem šo vielu kombināciju.

Ja fuzidīnskābes terapija ir nepieciešama, fuzidīnskābes terapijas laikā ir jāpārtrauc rosuvastatīna terapija. **Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.**

Citi mijiedarbības veidi

Antacīdi: vienlaicīga antacīdo līdzekļu lietošana samazina ezetimiba uzsūkšanās ātrumu, bet neietekmē tā bioloģisko pieejamību. Šī uzsūkšanās ātruma samazināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

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

Antikoagulanti: pētījumā divpadsmit veseliem pieaugušiem vīriešiem, nozīmējot vienlaicīgi ar ezetimibu (10 mg vienu reizi dienā), netika novērota būtiska ietekme uz varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Taču ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par palielinātu *International Normalised Ratio* (INR) pacientiem, kuriem ezetimibu pievienoja varfarīnam vai fluindonam. Ja varfarīnam, citam kumarīna antikoagulantam vai fluindonam pievieno ezetimibu, attiecīgi jākontrolē INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tāpat kā lietojot citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus, arī rosuvastatīna lietošana vai devas palielināšana vienlaicīgi ar vitamīna K antagonistiem (piemēram, varfarīnu vai citu kumarīna atvasinājumu) var izraisīt *International Normalised Ratio* (INR) paaugstināšanos. Rosuvastatīna pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR pazemināšanos. Šādos gadījumos ir vēlama INR monitorēšana.

Eritromicīns: lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar eritromicīnu, AUC samazinājās par 20% un rosuvastatīna 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).

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

Holestiramīns: vienlaicīga holestiramīna lietošana samazina vidējo kopējā ezetimība (ezetimībs + ezetimība glikuronīds) laukumu zem līknes (AUC) par aptuveni 55%. Šī mijiedarbība, sakarā ar ezetimība pievienošanu holestiramīnam, var mazināt zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa papildus samazināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Digoksīns: pamatojoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar digoksīnu.

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

Mijiedarbības, kuru dēļ jāpielāgo rosuvastatīna deva (skatīt arī 1. tabulu): kad rosuvastatīnu jālieto vienlaicīgi 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 rosuvastatīna dienas deva jāpielāgo tā, lai paredzamā rosuvastatīna kopējā iedarbība nepārsniegtu to, kas tiek iegūta ar 40 mg rosuvastatīna dienas devu, nelietojot to vienlaicīgi ar mijiedarbību izraisošām zālēm, piemēram, 20 mg rosuvastatīna deva ar gemfibrozilu (palielināšanās 1,9 reizes) un 10 mg rosuvastatīna deva ar ritonavīru/atazanavīra kombināciju (palielināšanās 3,1 reizes).

Tikagrelors: tikagrelors var ietekmēt rosuvastatīna izdalīšanos caur nierēm, paaugstinot rosuvastatīna uzkrāšanās risku. Lai gan precīzs mehānisms nav zināms, dažos gadījumos tikagrelora un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana izraisa nieru darbības pavājināšanos, KFK līmeņa paaugstināšanos un rābdmiolīzi.

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

1. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz rosuvastatīna kopējo iedarbību (AUC; ietekmes apmēra samazināšanās secībā) no publicētajiem klīniskajiem pētījumiem
Rosuvastatīna AUC palielināšanās 2 vai vairāk nekā 2 reizes

Mijiedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevīrs (100 mg) vienu reizi dienā, 15 dienas	10 mg, vienreizēja deva	□ 7,4 reizes
Ciklosporīns 75 mg divreiz dienā – 200 mg divreiz dienā, 6 mēneši	10 mg vienreiz dienā, 10 dienas	↑ 7,1 reizi
Darolutamīds 600 mg divas reizes dienā, 5 dienas	5 mg vienreizēja deva	□ 5,2 reizes
Regorafenībs 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, viena deva	↑ 3,1 reizi
Velpatasvīrs 100 mg vienreiz dienā	10 mg, viena deva	↑ 2,7 reizes

Rosuvastatīna AUC palielināšanās 2 vai vairāk nekā 2 reizes

Mijiedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Ombitasvīrs 25 mg/paritaprevīrs 150 mg/ Ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā/ dasabuvīrs 400 mg divreiz dienā, 14 dienas	5 mg, viena deva	↑ 2,6 reizes
Grazoprevīrs 200 mg/elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā, 11 dienas	10 mg, viena 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
Klopidogrels 300 mg pirmoreiz, kam seko 75 mg pēc 24 stundām	20 mg, viena deva	↑ 2 reizes
Gemfibrozils 600 mg divreiz dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	↑ 1,9 reizes

Rosuvastatīna AUC palielināšanās mazāk nekā 2 reizes

Mijiedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Eltrombopags 75 mg vienreiz dienā, 5 dienas	10 mg, viena 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, viena deva	↑ 1,4 reizes
Dronedarons 400 mg divreiz dienā	Nav pieejama	↑ 1,4 reizes
Itrakonazols 200 mg vienreiz dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	↑ 1,4 reizes **
Ezetimībs 10 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	10 mg, vienu reizi dienā, 14 dienas	□ 1,2 reizes **
Rosuvastatīna AUC samazināšanās		
Mijiedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Eritromicīns 500 mg četrcetur dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	↓ 20%
Baikalīns 50 mg trīsreiz dienā, 14 dienas	20 mg, viena 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

Klīniski nozīmīga ietekme uz rosuvastatīna AUC attiecību, lietojot vienlaicīgi, nebija šādām zālēm/kombinācijām: aleglitazars 0,3 mg 7 dienas; fenofibrāts 67 mg trīs reizes dienā 7 dienas; flukonazols 200 mg vienu reizi dienā 11 dienas; fosamprenavīrs 700 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā 8 dienas; ketokonazols 200 mg divas reizes dienā 7 dienas; rifampicīns 450 mg vienu reizi dienā 7 dienas; silimarīns 140 mg trīs reizes dienā 5 dienas.

Klīniskajos mijiedarbības pētījumos vienlaicīgas lietošanas laikā ezetimībs neietekmēja dapsona, dekstrometorfāna, digoksīna, iekšķīgi lietojamo kontraktīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku. Vienlaicīgi lietojot

cimetidīnu kopā ar ezetimibu, netika ietekmēta ezetimiba bioloģiskā pieejamība.

Pediatriskā populācija: mījiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Mījiedarbību apjoms pediatriskajā populācijā nav zināms.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Rosazimib ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi.

Tā kā augļa attīstībai holesterīns un tā produktu biosintēze ir būtiska, HMG–CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas potenciālais risks pārsniedz terapijas ieguvumu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādījumi par reproduktīvo toksicitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

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

Rosazimib nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par zāļu ekskrēciju pienā cilvēkiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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, rosuvastatīns lielās devās uzrādīja testikulāru toksicitāti pērtiķiem un suņiem (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par rosuvastatīna vai ezetimiba ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas. Tomēr vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka lietošanas laikā var būt reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)
- Nav zināmi (nav iespējams noteikt pēc pieejamiem datiem)

Drošuma profila kopsavilkums

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

Rosuvastatīna nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzi. Blakusparādības, ko novēroja ar ezetimibu ārstētiem pacientiem (N=2396) un biežāk kā ar placebo (N=1159) vai vienlaicīgi ar ezetimibu 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 viens pats vai kopā ar statīnu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzi

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Rosuvastatīns	Ezetimibs
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Trombocitopēnija	Reti	Nav zināmi
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot angioedēmu	Reti	-
	Hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot izsitumus, nātreni un anafilaksi	-	Nav zināmi
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>	Cukura diabēts ¹	Bieži	—
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Samazināta apetīte	-	Retāk
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Depresija	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Bieži	Bieži
	Reibonis	Bieži	Nav zināmi
	Polineuropātija	Ļoti reti	—
	Atmiņas zudums	Ļoti reti	—
	Perifērā neiropātija	Nav zināmi	—
	Miega traucējumi (tostarp bezmiegs un nakts murgi)	Nav zināmi	—
	Parestēzija	—	Retāk
	<i>Myasthenia gravis</i>	Nav zināmi	
<i>Acu bojājumi</i>	Acu miastēnija	Nav zināmi	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Karstuma viļņi, hipertensija	-	Retāk
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Klepus	Nav zināmi	—
	Aizdusa	Nav zināmi	Nav zināmi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietājums	Bieži	Nav zināmi
	Slikta dūša	Bieži	Retāk
	Sāpes vēderā	Bieži	Bieži
	Pankreatīts	Reti	Nav zināmi
	Caureja	Nav zināmi	Bieži
	Sausums mutē	—	Retāk
	Gastrīts	—	Retāk
	Meteorisms	—	Bieži
	Dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība	—	Retāk
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Aknu transamināžu paaugstināšanās	Reti	—
	Dzelte	Ļoti reti	—
	Hepatīts	Ļoti reti	Nav zināmi
	Holelitiāze	—	Nav zināmi
	Holecistīts	—	Nav zināmi

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Nieze	Retāk	Retāk
	Izsitumi	Retāk	Retāk
	Nātrene	Retāk	Retāk
	Stīvensa-Džonsona sindroms	Nav zināmi	–
	Daudzformu eritēma	–	Nav zināmi
	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)	Nav zināmi	–
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija	Bieži	Bieži
	Miopātija (ieskaitot miozītu)	Reti	Nav zināmi
	Rabdomiolīze	Reti	Nav zināmi
	Artralģija	Ļoti reti	Retāk
	Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija	Nav zināmi	–
	Cīpslu bojājumi, kas dažreiz komplicējas ar cīpslu plīsumu	Nav zināmi	–
	Muguras sāpes	–	Retāk
	Muskuļu vājums	–	Retāk
	Sāpes ekstremitātēs	–	Retāk
	Muskuļu spazmas, sāpes kaklā	–	Retāk
	Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms	Reti	–
	Muskuļu plīsums	Reti	–
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Hematūrija	Ļoti reti	–
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Ginekomastija	Ļoti reti	–
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija	Bieži	Retāk
	Tūska	Nav zināmi	-
	Perifērā tūska	-	Retāk
	Nogurums	-	Bieži
	Sāpes krūskurvī, sāpes	-	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>	Paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis	–	Bieži
	Paaugstināts KFK līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos	-	Retāk

¹ Biežums atkarīgs no riska faktoru esamības vai trūkuma (glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m², paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

Pacientiem, kas ārstēti ar rosuvastatīnu, ir novērota hematūrija; klīnisko pētījumu dati rāda, ka to sastopamība ir zema.

Ietekme uz skeleta muskuļiem: pacientiem ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram,

mialģija, miopātija (ieskaitot miozītu) un reti – rabdomiolīze ar un bez akūtas nieru mazspējas, ārstējot ar visām rosuvastatīna devām, bet īpaši devām >20 mg.

Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem ir novērota no devas atkarīga aknu transamināžu un KK līmeņa palielināšanās, vairumā gadījumu pārmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās >5x NAR, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz aknām: tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, nelielam pacientu skaitam, kuri saņēma rosuvastatīnu, novēroja transamināžu paaugstināšanos; vairums gadījumu bija viegli, asimptomātiski un pārejoši.

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām:

- seksuāla disfunkcija,
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša (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 ar ezetimibu, klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (AlAT un/vai AsAT $\geq 3 \times$ NAR) biežums ezetimiba (0,5%) un placebo (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīgs. Vienlaicīgas lietošanas pētījumos biežums bija 1,3% ar ezetimibu 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 KFK >10 X NAR 4 no 1674 (0,2%) pacientu, kuri lietoja ezetimibu, salīdzinot ar 1 no 786 (0,1%) pacientu, kuri saņēma placebo, un 1 no 917 (0,1%) pacientu, kuriem nozīmēja ezetimibu un statīnu, salīdzinot ar 4 no 929 (0,4%), kuri lietoja tikai statīnu. Netika novēroti miopātijas vai rabdomiolīzes gadījumi, ko izraisīja ezetimibs, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem (lietoja placebo vai tikai statīnu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

52 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā bērniem un pusaudžiem biežāk nekā pieaugušajiem novēroja kreatīnkināzes līmeņa pieaugumu (> 10x, NAR) un muskuļu simptomātiku pēc rosuvastatīna lietošanas vai palielinātas fiziskās aktivitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu). No citiem aspektiem rosuvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

Pētījumā ar ezetimibu, kur tika iekļauti bērni (no 6 līdz 10 gadu vecumam) ar heterozigotu ģimenes vai ne-ģimenes hiperholesterinēmiju (n=138), 1,1% (1 pacientam) pacientiem ezetimiba grupā tika novērota AlAT un/vai AsAT paaugstināšanās ($\geq 3 \times$ NAR, secīgi), salīdzinot ar 0% placebo grupā. KFK paaugstināšanās ($\geq 10 \times$ NAR) netika novērota. Netika ziņots par miopātijas gadījumiem.

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

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un uzturoša ārstēšana.

Rosuvastatīns

Ir jānosaka un jāmonitorē aknu funkcionālie testi un KK līmenis. Hemodialīze nav efektīva.

Ezetimibs

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 iekšķīgas 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.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdu modificējošie līdzekļi, HMG–CoA reduktāzes inhibitori kombinācijā ar citiem lipīdu modificējošiem līdzekļiem, ATĶ kods: C10BA06.

RosuvastatīnsDarbības 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 L₂ZBL sintēzi aknās, tādējādi mazinot kopējo L₂ZBL 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, L₂ZBL–H, L₂ZBL–TG un palielina ApoA–I līmeni (skatīt 3. tabulu). Rosuvastatīns arī pazemina ZBL–H/ABL–H, kopējā H/ABL–H un neABL–H/ABL–H un ApoB/ApoA–I attiecību.

3. tabula. Atbildes reakcija uz 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	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Atbildes reakciju novēro 1 nedēļu pēc terapijas sākšanas un 90% no maksimālās atbildes reakcijas parasti tiek sasniegti 2 nedēļu laikā. Maksimālā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas pēc tam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rosuvastatīns ir efektīvs pieaugušo pacientu populācijai ar hiperholesterinēmiju, ar vai bez

trigliceridēmijas, neatkarīgi no rases, dzimuma vai vecuma, kā arī īpašām populācijas grupām, kā diabēta pacientiem, vai ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem.

Kopējie trešās fāzes pētījumu dati liecina par *rosuvastatīna* efektivitāti vairumam pacientu ar IIa un IIb hiperholesterinēmiju (ar vidējo bāzes ZBL-H līmeni - apmēram 4,8 mmol/l), atbilstoši Eiropas Aterosklerozes Asociācijas vadlīnijām (EAS, 1998). Ap 80% pacientu, kuri tika ārstēti ar 10 mg, sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-H līmenim (<3 mmol/l).

Lielā pētījumā ar pacientiem, kam ir heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija, 435 cilvēkiem tika nozīmēta deva 20 - 80 mg *rosuvastatīna*, forsētas devas palielināšanas veidā. Visām devām konstatēja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem un ārstēšanas mērķrezultātiem. Pēc devas palielināšanas līdz 40 mg (12 ārstēšanas nedēļām) ZBL-H līmenis pazeminājās par 53%. 33% no pacientiem sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-C līmenim (<3 mmol/l).

Forsētas devas palielināšanas atklātā pētījumā vērtēja 42 homozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu atbildes reakciju uz 20 – 40 mg *rosuvastatīnu*. Kopējā populācijā ZBL-H pazeminājās vidēji par 22%.

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 skropstīņepitēlijā un kavē holesterīna uzsūkšanos, mazinot intestinālā holesterīna piegādi aknām; statīni mazina holesterīna sintēzi aknās, un kopā šie atšķirīgie darbības mehānismi papildinoši pazemina holesterīna līmeni. Divu nedēļu klīniskajā pētījumā ar 18 hiperholesterinēmijas pacientiem, ezetimibs kavēja holesterīna uzsūkšanos zarnās par 54%, salīdzinājumā ar placebo.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lai noteiktu ezetimiba selektivitāti attiecībā pret holesterīna absorbcijas kavēšanu, tika veiktas preklīnisko pētījumu sērijas. Ezetimibs kavēja [¹⁴C]-holesterīna uzsūkšanos, neietekmējot triglicerīdu, taukskābju, žultsskābju, progesterona, etinilestradiola vai taukos šķīstošo vitamīnu A un D uzsūkšanos.

Epidemioloģiskie pētījumi pierādīja, ka kardiovaskulārā saslimstība un mirstība ir 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.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kontrolētos klīniskos pētījumos ezetimibs vai nu monoterapijā, vai lietojot vienlaicīgi ar statīnu nozīmīgi pazemināja kopējā holesterīna (kopējā-H), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H), B apolipoproteīna (Apo B) un triglicerīdu (TG) līmeni un paaugstināja augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni pacientiem ar hiperholesterinēmiju.

Primāra hiperholesterinēmija

Dubultklā, placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 769 pacientiem ar hiperholesterinēmiju, kas jau saņēma statīnu monoterapiju un nebija iesaistīti Nacionālā Holesterīna Izglītības Programmā (NHIP),

kur mērķa ZBL-H (2,6 līdz 4,1 mmol/l [100 to 160 mg/dl] atkarībā no sākotnējiem raksturlielumiem) tika randomizēti, lai papildus jau esošai statīnu terapijai, saņemtu vai nu ezetimibu 10 mg, vai placebo.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar statīnu un kuri neatbilda sākotnējam mērķa ZBL-H (~82%), daudz vairāk pacientu, kuri tika randomizēti saņemt ezetimibu, pētījuma beigās, sasniedza savu ZBL-H mērķi salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt placebo, attiecīgi 72% un 19%. Atbilstošais ZBL-H samazinājums bija būtiski atšķirīgs (attiecīgi 25% un 4% ezetimibs vs placebo). Turklāt ezetimibs, ja to pievieno jau esošai statīna terapijai, salīdzinājumā ar placebo, būtiski samazināja kopējā-H, Apo B, TG līmeni un palielināja ABL-H līmeni. Ja statīna terapijai tiek pievienots ezetimibs vai placebo, vidējais C-reaktīvā olbaltuma līmenis samazinājās attiecīgi par 10% vai 0% salīdzinot ar sākumstāvokli.

Divos dubultaklos, randomizētos, placebo kontrolētos 12 nedēļu pētījumos 1719 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju, ezetimibs 10 mg salīdzinājumā ar placebo būtiski samazināja kopējā-H (13%), ZBL-H (19%), Apo B (14%) un TG (8%) līmeni un palielināja ABL-H (3%) līmeni. Turklāt ezetimibs neietekmēja taukos šķīstošo vitamīnu A, D un E koncentrāciju plazmā, un neietekmēja protrombīna laiku, un, tāpat kā citi lipīdu līmeni samazinoši līdzekļi neietekmēja virsnieru garozas steroīdu hormonu produkciju.

Rosuvastatīns/ezetimibs

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) un izvēles ZBL holesterīna mērķa līmenis (<70 mg/dl) ļoti augsta riska pacientiem (79,6% vs 35,0%, p <0,001). Rosuvastatīna/ezetimiba kombinācija ievērojami samazināja ZBL holesterīna līmeni, salīdzinot ar rosuvastatīnu (-69,8% vs -57,1%, p <0,001). Citi lipīdu/lipoproteīnu profila komponenti arī tika nozīmīgi (p<0,001) uzlaboti ar rosuvastatīnu/ezetimibu.

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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 tilpums 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/stundā (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/nelinearitāte

Rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Nav izmaiņas farmakokinētiskos parametros pēc vairākām atkārtotām dienas devām.

Īpašas pacientu grupasVecums un dzimums

Vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna farmakokinētiku pieaugušajiem. Rosuvastatīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju bija līdzīga kā pieaugušiem brīvprātīgajiem (skatīt turpmāk sadaļā "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 tumšādaino pacientu grupās.

Nieru mazspēja

Pētījumā ar cilvēkiem, kam bija dažādas pakāpes nieru mazspēja, viegla vai vidēji smaga slimība neietekmēja rosuvastatīna vai N–demetilmabolīta koncentrāciju plazmā. Taču pacientiem ar smagiem darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), salīdzinot ar veselīgiem 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 veselīgiem brīvprātīgiem.

Aknu mazspēja

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. Pacienti 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 rosuvastatīna dienas devu.

Paediatriskā populācija

Divos farmakokinētiskos pētījumos ar rosuvastatīnu (lietojot tabletes) 10 - 17 vai 6 - 17 gadus veciem pediatriem pacientiem (pavisam 214) ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju pierādīts, ka iedarbība pediatriem 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, ja ezetimibs tiek lietots 10 mg tabletēs. Ezetimibu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Izkļiede

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*Pediatriiskā populācija*

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.

Gados vecāki cilvēki

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

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas vidējais kopējā ezetimība 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 ezetimība 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 ezetimība iedarbība iespaido pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem (> 9 punkti pēc Child-Pugh skalas) aknu darbības traucējumus, tāpēc šiem pacientiem ezetimībs nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas pacientiem ar smagu nieru slimību ($n=8$; vidējais $KrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) kopējā ezetimība 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 ezetimība iedarbība bija 12 reizes lielāka.

Dzimums

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumuRosuvastatīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Īpaši testi par ietekmi uz hERG nav novērtēti. Nevēlamas reakcijas, kuras nav novērotas klīniskajos pētījumos, taču ir novērotas dzīvniekiem pie klīniskajam iedarbības līmenim līdzīga iedarbības līmeņa, bija šādas: atkārtotu devu toksicitātes pētījumos histopatoloģiskas izmaiņas aknās, kuru cēlonis varētu būt rosuvastatīna farmakoloģiskā darbība, novērotas pelēm, žurkām un — mazākā mērā saistībā ar ietekmi uz žultspūsli — suņiem, bet ne pērtiķiem. Turklāt pērtiķiem un suņiem, lietojot lielākas devas, novērota testikulāra toksicitāte. Reproductīvā toksicitāte bija vērojama žurkām, kurām, lietojot mātei toksiskas devas, kad sistēmiskās iedarbības līmenis vairākkārt pārsniedza terapeitisko iedarbības līmeni, bija samazināts metienu lielums, pēcnācēju ķermeņa masa un pēcnācēju dzīvildze.

Ezetimībs

Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība hronisko toksicitāti 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.

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 ezetimibs, lietots atsevišķi vai kopā ar statīniem, neizraisīja genotoksisku iedarbību. Ilgstošo ezetimiba kancerogēno testu rezultāti bija negatīvi.

Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, žurkām un trušiem tas nebija arī teratogēnisks un neietekmēja prenatalo un postnatalo attīstību. Ezetimibs vairākkārtējās devās pa 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām un trušiem šķērso placentas barjeru. Vienlaicīga ezetimiba un statīnu lietošana žurkām nebija teratogēniska. Grūsnām trušu mātītēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits). Ezetimiba un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrioletaļu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Laktoze

Mannīts (E421)

Krospovidons A tips

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E470b)

Povidons K30

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) - tikai 10 mg/10 mg un 15 mg/10 mg

Sarkanais dzelzs oksīds (E172) - tikai 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg un 40 mg/10 mg

Melnais dzelzs oksīds (E172) – tikai 40 mg/10 mg

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojumi (OPA/Al/PVH//Al): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 un 98 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

5 mg/10 mg apvalkotās tabletes: 18-0169
10 mg/10 mg apvalkotās tabletes: 18-0170
15 mg/10 mg apvalkotās tabletes: 18-0171
20 mg/10 mg apvalkotās tabletes: 18-0172
40 mg/10 mg apvalkotās tabletes: 18-0173

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 20. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.