

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rozesta 10 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Rozesta 20 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Rozesta 40 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rozesta 10 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 10,40 mg rosuvastatīna kalcija sāls (atbilst 10 mg rosuvastatīna) un 10 mg ezetimiba.
Rozesta 20 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 20,80 mg rosuvastatīna kalcija sāls (atbilst 20 mg rosuvastatīna) un 10 mg ezetimiba.
Rozesta 40 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 41,60 mg rosuvastatīna kalcija sāls (atbilst 40 mg rosuvastatīna) un 10 mg ezetimiba.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Rozesta 10 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 200,50 mg laktozes monohidrāta (atbilst 190,47 mg bezūdens laktozes).
Rozesta 20 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 200,50 mg laktozes monohidrāta (atbilst 190,47 mg bezūdens laktozes).
Rozesta 40 mg/10 mg: katra apvalkotā tablete satur 205,54 mg laktozes monohidrāta (atbilst 195,26 mg bezūdens laktozes).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozesta 10 mg/10 mg: bēšas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar aptuveno diametru 10 mm un iegravētu "EL4" vienā pusē.
Rozesta 20 mg/10 mg: dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar aptuveno diametru 10 mm un iegravētu "EL3" vienā pusē.
Rozesta 40 mg/10 mg: baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar aptuveno diametru 10 mm un iegravētu "EL2" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**Primāra hiperholesterinēmija/homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija

Rozesta kā papildterapija diētai ir indicēts primāras hiperholesterinēmijas (heterozigotisku ģimenes un ne-ģimenes) vai homozigotiskas ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri tiek atbilstoši kontrolēti ar rosuvastatīnu un ezetimibu, lietojot tos vienlaicīgi tādās pašās devās kā fiksētajā devu kombinācijā, bet kā atsevišķus preparātus.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Pacientam jāievēro atbilstoša holesterīnu pazeminoša diēta, kura ir jāturpina arī ārstēšanas ar Rozesta laikā.

Rozesta 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.

Pacientam jālieto zāļu stiprums atbilstoši iepriekšējai terapijai.

Ieteicamā deva ir 1 Rozesta tablete dienā.

Lietošana vienlaicīgi ar žultsskābju sekvestrantiem

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

Pediatriskā populācija

Ezetimiba +rosuvastatīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadiem nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2 apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem >70 gadiem ieteicamā rosuvastatīna sākuma deva ir 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī 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.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (>9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Rozesta nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rozesta ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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 Rozesta 40 mg/10 mg deva ir kontrindicēta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem visas Rozesta devas ir kontrindicētas (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Rase

Āzijas izcelsmes pacientiem novērota rosuvastatīna palielināta sistēmiskā iedarbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicamā sākuma deva Āzijas izcelsmes pacientiem ir 5 mg rosuvastatīna. Fiksētas devas kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Lai uzsāktu terapiju vai pielāgotu devu, jālieto monopreparāti. Rozesta 40 mg/10 mg deva šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Ģenētiskais polimorfisms

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

Miopātijas predisponējošie faktori

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar miopātijas predisponējošiem faktoriem ir 5 mg rosuvastatīna (skatīt 4.4. apakšpunktu). Fiksētas devas kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai. Lai uzsāktu terapiju vai pielāgotu devu, jālieto monopreparāti. Dažiem no šiem pacientiem Rozesta 40 mg/10 mg deva ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotās zāles

Rosuvastatīns ir dažādu transportolbaltumvielu (piemēram, OATP1B1 un BCRP) substrāts. Miopātijas (tai skaitā rabdomiolīzes) risks ir augstāks, ja Rozesta lieto vienlaicīgi ar dažām zālēm, kas var paaugstināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā mijiedarbības dēļ ar šīm transportolbaltumvielām (piemēram, ciklosporīns un noteikti proteāzes inhibitori, tai skaitā ritonavīra kombinācijas ar atazanavīru, lopinavīru un/vai tipranavīru; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana un, ja nepieciešams, Rozesta terapijas pārtraukšana uz laiku. Gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas kopā ar Rozesta, rūpīgi jānovērtē vienlaicīgi lietoto zāļu sniegtais ieguvums un risks, kā arī rosuvastatīna devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Rozesta jālieto vienu reizi dienā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība, barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto piemērotas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Aktīva aknu slimība vai neizskaidrojama, pastāvīga aknu transamināžu paaugstināšanās un jebkādu transamināžu paaugstināšanās, ja rādītāji 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar miopātiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rozesta 40/10 mg ir kontrindicētas pacientiem ar miopātijas/rabdomiolīzes predisponējošiem faktoriem. Šie faktori ir:

- vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <60 ml/min);
- hipotireoze;
- iedzimti muskuļu 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 rosuvastatīna līmenis plazmā;
- Āzijas izcelsmes pacienti;
- vienlaicīga fibrātu lietošana (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz skeleta - muskuļu sistēmu

Pacientiem, kuri ārstēti ar visām rosuvastatīna devām, bet īpaši >20 mg devām, ir novērota rosuvastatīna ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze.

Tāpat kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru gadījumā, ar rosuvastatīna lietošanu saistītās rabdomiolīzes ziņošanas rādītājs pēcreģistrācijas periodā ir augstāks, lietojot 40 mg devu.

Ezetimiba pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Lielākā daļa pacientu, kuriem novēroja rabdomiolīzi, lietoja statīnu vienlaicīgi ar ezetimibu. Tomēr par rabdomiolīzi ļoti reti 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 pamatojas uz muskuļu simptomiem vai to apstiprina kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis, nekavējoties jāpārtrauc Rozesta un arī jebkuru citu zāļu vienlaicīga lietošana. Visi

pacienti, kuri uzsāk Rozesta terapiju, jāinformē par miopātijas risku, un jābrīdina nekavējoties ziņot par pēkšņām, nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kreatīnkināzes noteikšana

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

Pirms terapijas

Jāievēro piesardzība 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 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 ārstēšanas risks attiecībā pret iespējamo guvumu un ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude. Ja pirms terapijas nozīmēšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts ($> 5 \times \text{NAR}$), 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 līmenis ir ievērojami paaugstināts ($> 5 \times \text{NAR}$) vai ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir $\leq 5 \times \text{NAR}$). Ja simptomi pāriet un KK līmenis normalizējas, tad var atsākt terapiju ar rosuvastatīnu vai kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot vismazāko ieteicamo devu un turpinot pacienta rūpīgu novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem KK līmeņa regulāra kontrole 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, nebija pierādījumu par pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kuri saņēma citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem, tai skaitā gemfibrozilu, ciklosporīnu, nikotīnskābi, azola pretsēnīšu līdzekļiem, proteāzes inhibitoriem un makrolīdu grupas antibiotikām, tika novērota miozīta un miopātijas sastopamības palielināšanās.

Gemfibrozilu lietojot vienlaicīgi ar kādu no HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, paaugstinās miopātijas risks. Tādēļ nav ieteicama rosuvastatīna kombinācija ar gemfibrozilu. Rosuvastatīnu, 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).

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

Myasthenia gravis

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

Ietekme uz aknām

Kontrolētos vienlaicīgas lietošanas pētījumos, kuros pacienti saņēma ezetimibu kopā ar statīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR)). Pirms terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus ir ieteicams kontrolēt aknu funkcionālo testu rādītājus. Rosuvastatīna lietošana ir jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja seruma transamināžu rādītāji pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3 reizes. Pēcreģistrācijas periodā ziņojumi par nopietnu ietekmi uz aknām (galvenokārt par paaugstinātu aknu transamināžu līmeni) bija biežāki lietojot 40 mg devu.

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

Tā kā nav zināma ezetimiba pastiprinātas iedarbības ietekme, Rozesta lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu slimība un alkohols

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

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri ārstēti ar lielākām rosuvastatīna devām, īpaši 40 mg devām, novērota proteīnūrija, ko diagnosticēja ar teststrēmeļu palīdzību un kas bija galvenokārt tubulāras izcelsmes, tomēr vairumā gadījumu tā bija pārejoša vai periodiska. Proteīnūrija parasti nebija saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru slimību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā lietojot 40 mg devu, biežāki ziņots par nopietnām ar nieru darbības traucējumiem saistītām blakusparādībām. Pacientiem, kuri saņem 40 mg rosuvastatīna devu, standarta novērošanas laikā ir jāapsver nieru darbības novērtēšana.

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 terapija. 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, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) nepieciešama klīniska un bioķīmiska novērošana atbilstoši nacionālajām vadlīnijām. JUPITER pētījumā ziņotā cukura diabēta kopējā 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.

Intersticiāla plaušu slimība

Lietojo dažu statīnus, īpaši ilgstoši, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tai raksturīgie simptomi ietver aizdusu, neproduktīvu klepu un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanos (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību, ārstēšana ar statīniem jāpārtrauc.

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 Rozesta pacientiem ar HIV, kuri saņem proteāzes inhibitorus, gan iespējamā rosuvastatīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, uzsākot rosuvastatīna lietošanu 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).

Fibrāti

Ezetimiba lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar fibrātiem, nav noskaidrots (skatīt iepriekš un 4.3, un 4.5. apakšpunktu).

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

Antikoagulanti

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

Ciklosporīns

Skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktu.

Fuzidīnskābe

Rozesta nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar sistēmiskai lietošanai paredzētajām fuzidīnskābes zāļu formām vai 7 dienu laikā pēc fuzidīnskābes terapijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem sistēmiskas fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, fuzidīnskābes terapijas laikā ir jāpārtrauc statīnu lietošana. Pacientiem, kuri saņem fuzidīnskābes un statīnu kombināciju, ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tai skaitā dažiem nāves gadījumiem) (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 7 dienas pēc fuzidīnskābes pēdējās devas lietošanas.

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

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Lietojot 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, Rozesta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija.

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

Rase

Farmakokinētikas pētījumi ar liecina par palielinātu rosuvastatīna iedarbību Āzijas izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar baltās rases pacientiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ezetimība +rosuvastatīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadiem nav vēl pierādīti, tāpēc tā lietošana nav ieteicama šajā vecuma grupā.

Rozesta satur laktozes monohidrātu un nātriju

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju.

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiKontrindicētas kombinācijasCiklosporīns

Rozesta vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu ir kontrindicēta rosuvastatīna dēļ. Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC bija vidēji 7 reizes lielāks, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 1. tabulu). Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Pētījumā astoņiem pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuriem kreatinīna klīrenss bija lielāks par 50 ml/min un kuri lietoja pastāvīgu ciklosporīna devu, vienas 10 mg ezetimība devas palielināja vidējo kopējā ezetimība AUC 3,4 reizes (robežās no 2,3 – 7,9 reizēm) salīdzinājumā ar veselīgiem 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 ezetimība monoterapiju, palielinājās 12 reizes. 2 periodu krusteniskā pētījumā 12 veselām pētāmām personām, lietojot 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% palielinājumam), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai ciklosporīna monoterapiju reizes devā 100 mg. Kontrolēti pētījumi par ezetimība un ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz nieru transplantācijas pacientiem nav veikti.

Gemfibrozils un citi lipīdus pazeminoši līdzekļi

40 mg rosuvastatīna devas un fibrātu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Fibrāti un citi lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi

Ārstam jāzina, ka pacientiem, kuri lieto fenofibrātu un ezetimību, iespējams holelitiāzes risks un žultspūšļa slimība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto ezetimību un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktā). Vienlaicīga fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana mēreni paaugstina kopējo ezetimība koncentrāciju (attiecīgi apmēram 1,5 un 1,7 reizes).

Ezetimība lietošana kopā ar citiem fibrātiem nav pētīta. Fibrāti var palielināt holesterīna izdali žultī, veidojot žultsakmeņus. Pētījumos ar dzīvniekiem ezetimībs dažreiz palielināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī, bet ne visām dzīvnieku sugām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar ezetimība terapeitisko lietošanu.

Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiski nozīmīga mijiedarbība ar fenofibrātu, tomēr var veidoties farmakodinamiska mijiedarbība. Gemfibrozils, fenofibrāts, citi fibrāti un niacīns (nikotīnskābe) lipīdu līmeņa pazeminošās devās (> vai vienādas ar 1 g/dienā) paaugstina miopātijas risku, ja lieto kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, iespējams tāpēc, ka tie var izraisīt miopātiju arī monoterapijā. 40 mg/10 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Piemēram, farmakokinētikas pētījumā vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un 2 proteāzes inhibitoru (300 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veseliem brīvprātīgiem bija saistīta attiecīgi ar aptuveni 3 reizes un 7 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, tai skaitā aknās esošās uzņemšanas transportvielas OATP1B1 un izplūdes transportvielas BCRP substrāts. Vienlaicīga rosuvastatīna un zāļu, kas ir šo transportolbaltumvielu inhibitori, lietošana var paaugstināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā un miopātijas risku (skatīt 1. tabulu, 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Fuzidīnskābe

Vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu lietošana var paaugstināt miopātijas, tai skaitā rabdomiolīzes, risku. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi) pagaidām nav zināms. Pacientiem, kuri saņem šo vielu kombināciju ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tai skaitā dažiem nāves gadījumiem)

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

Citi mijiedarbības veidi*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. Klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitoru) nav novērota.

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

Antacīdi

Vienlaicīga antacīdo līdzekļu lietošana samazina ezetimība uzsūkšanās ātrumu, bet neietekmē tā biopieejamību. Šī uzsūkšanās ātruma samazināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīda suspensiju, rosuvastatīna koncentrācija plazmā pazeminājās aptuveni par 50%. Šī ietekme samazinājās, lietojot antacīdu 2 h pēc rosuvastatīna. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.

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).

Antikoagulanti, K vitamīna antagonisti

Pētījumā 12 veseliem pieaugušiem vīriešiem vienlaicīga ezetimība lietošana (10 mg vienu reizi dienā) būtiski neietekmēja varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Taču ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par palielinātu INR (*International Normalised Ratio*) pacientiem, kuriem ezetimību pievienoja varfarīnam vai fluindionam. Ja varfarīnam, citam kumarīna grupas antikoagulantam vai fluindionam pievieno Rozesta, 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 grupas atvasinājumu) var izraisīt INR paaugstināšanos. Rosuvastatīna pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR pazemināšanos. Šādos gadījumos ir vēlama INR kontrole.

Eritromicīns

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/hormonaizstājterapija (HAT)

Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, paaugstinājās etinilestradiola un norgestreļa AUC attiecīgi par 26% un 34%. Šīs izmaiņas plazmā jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas. Farmakokinētikas dati par vienlaicīgu rosuvastatīna un HAT lietošanu nav pieejami, tādēļ nevar izslēgt līdzīgu ietekmi, kaut gan šī kombinācija tika plaši lietota sievietēm klīniskos pētījumos un tai bija laba panesamība.

Klīniskās mijiedarbības pētījumos ezetimībs neietekmēja perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestreļa) farmakokinētiku.

Statīni

Lietojot ezetimību vienlaicīgi ar atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, lovastatīnu, fluvastatīnu vai rosuvastatīnu, nenovēroja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību.

Citas zāles

Pamatojoties uz rosuvastatīna speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar 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 biopieejamību.

Ezetimibs/rosuvastatīns

10 mg rosuvastatīna un 10 mg ezetimība vienlaicīgas lietošanas rezultātā 1,2 reizes palielinājās rosuvastatīna AUC pacientiem ar hiperholesterinēmiju (skatīt 1. tabulu). Attiecībā uz nevēlamo ietekmi, nevar izslēgt rosuvastatīna un ezetimība farmakodinamisko mijiedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 rabdomiolīzi.

Mijiedarbība, kuras dēļ jāpielāgo rosuvastatīna deva (skatīt arī 1. tabulu)

Ja rosuvastatīnu ir jālieto vienlaicīgi ar citām zālēm, kas, kā zināms, palielina rosuvastatīna kopējo iedarbību, rosuvastatīna deva ir jāpielāgo. Ja paredzamās kopējās iedarbības (AUC) palielināšanās ir aptuveni 2 vai vairāk reizes, jāsāk ar rosuvastatīna 5 mg devas lietošanu vienu reizi dienā. Rosuvastatīna maksimālā dienas deva jāpielāgo tā, lai paredzamā rosuvastatīna kopējā iedarbība nepārsniegtu to, kas tiek iegūta lietojot 40 mg rosuvastatīna dienas devu, bez 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 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		
Mijedarbojošos 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 divas reizes dienā – 200 mg divas reizes dienā, 6 mēneši	10 mg vienu reizi dienā, 10 dienas	↑ 7,1 reizi
Darolutamīds 600 mg divas reizes dienā, 5 dienas	5 mg vienreizēja deva	↑ 5,2 reizes
Atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā, 8 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 3,1 reizi
Regorafenībs 160 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	5 mg, vienreizēja deva	↑ 3,8 reizes
Velpatasvīrs 100 mg vienu reizi dienā	10 mg, vienreizēja deva	↑ 2,7 reizes
Ombitasvīrs 25 mg/paritaprevīrs 150 mg/ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā/dasabuvīrs 400 mg divas reizes dienā, 14 dienas	5 mg, vienreizēja deva	↑ 2,6 reizes
Grazoprevīrs 200 mg/elbasvīrs 50 mg vienu reizi dienā, 11 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 2,3 reizes
Glekaprevīrs 400 mg/pibrentasvīrs 120 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	5 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	↑ 2,2 reizes
Lopinavīrs 400 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 17 dienas	20 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	↑ 2,1 reizi

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

Klopidogrels 300 mg pirmo reizi, kam seko 75 mg pēc 24 stundām	20 mg, vienreizēja deva	↑ 2 reizes
Gemfibrozils 600 mg divas reizes dienā, 7 dienas	80 mg, vienreizēja deva	↑ 1,9 reizes
Rosuvastatīna AUC palielināšanās mazāk nekā 2 reizes		
Mijiedarbojošos zāļu dozēšanas shēma	Rosuvastatīna dozēšanas shēma	Rosuvastatīna AUC* izmaiņas
Eltrombopags 75 mg vienu reizi dienā, 5 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,6 reizes
Darunavīrs 600 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 7 dienas	10 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	↑ 1,5 reizes
Tipranavīrs 500 mg/ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā, 11 dienas	10 mg, vienreizēja deva	↑ 1,4 reizes
Dronedarons 400 mg divas reizes dienā	Nav pieejama	↑ 1,4 reizes
Itrakonazols 200 mg vienu reizi dienā, 5 dienas	10 mg, vienreizēja 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 četras reizes dienā, 7 dienas	80 mg, vienreizēja deva	↓ 20 %
Baikalīns 50 mg trīs reizes dienā, 14 dienas	20 mg, vienreizēja deva	↓ 47 %
*Dati norādīti kā izmaiņas x reizes, kas parādīta kā vienkārša attiecība starp vienlaicīgu lietošanu un rosuvastatīna monoterapiju. Dati norādīti kā % izmaiņas, kas parādīta kā % atšķirība, salīdzinot ar rosuvastatīna monoterapiju. Palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”. **Mijiedarbības pētījumi veikti ar dažādām rosuvastatīna devām, 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; rifampīns 450 mg vienu reizi dienā 7 dienas; silimarīns 140 mg trīs reizes dienā 5 dienas.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība

Klīniskie dati par ezetimība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība lietošanu monoterapijā nav iegūti pierādījumi par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriofetālo attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā holesterīns un tā produktu biosintēze ir būtiska augļa attīstībai, 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 Rozesta lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām pierādīja, ka ezetimibs izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai ezetimibs izdalās mātes pienā cilvēkam.

Žurkām rosuvastatīns izdalās pienā. Nav datu par zāļu ekskreciju pienā cilvēkiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Klīnisko pētījumu dati par ezetimiba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, lielās devās rosuvastatīnam bija toksiska ietekme uz sēkliniekiem pērtiņiem un suņiem (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības par kurām iepriekš ziņots katrai aktīvai vielai atsevišķi (ezetimibs vai rosuvastatīns) var būt Rozesta iespējamās nevēlamās blakusparādības.

Līdz pat 112 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos 2396 pacienti lietoja tikai ezetimibu 10 mg dienā, 11 308 pacienti to lietoja kopā ar statīnu un 185 pacienti - kopā ar fenofibrātu. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas. Ezetimiba lietotāju grupā novērotā blakusparādību kopējā sastopamība bija tāda pati kā placebo lietotāju grupā. Arī blakusparādību dēļ zāļu lietošanu ezetimiba un placebo lietotāju grupā pārtrauca vienādi daudz dalībnieku. Rosuvastatīna izraisītas blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos mazāk nekā 4% ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu pārtrauca dalību klīniskajos pētījumos blakusparādību dēļ.

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 nevēlamās blakusparādības. Tomēr nevar izslēgt rosuvastatīna un ezetimiba farmakodinamisko mijiedarbību attiecībā uz blakusparādībām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādību biežums tiek klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), 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 zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Trombocitopēnija ²
	Nav zināms	Trombocitopēnija ⁵
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā angioedēmu ²
	Nav zināms	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā izsitumi, nātrene, anafilakse un angioedēma) ⁵
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Cukura diabēts ^{1,2}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Samazināta ēstgriba ³
Psihiskie traucējumi	Nav zināms	Depresija ^{2,5}

Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes ^{2,4} , reibonis ²
	Retāk	Parestēzija ⁴
	Ļoti reti	Polineiropātija ² , atmiņas zudums ²
	Nav zināms	Perifērā neiropātija ² , miega traucējumi (tai skaitā bezmiegs un nakts murgi) ² , reibonis ⁵ , parestēzija ⁵ , <i>Myasthenia gravis</i>
Acu bojājumi	Nav zināms	Acu miastēnija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Karstuma viļņi ³ , hipertensija ³
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Klepus ³
	Nav zināms	Klepus ³ , aizdusa ^{2,5}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Aizcietējums ² , slikta dūša ² , sāpes vēderā ^{2,3} , caureja ³ , meteorisms ³
	Retāk	Dispepsija ³ , gastroezofageālā atvēršanas slimība ³ , slikta dūša ³ , sausums mutē ⁴ , gastrīts ⁴
	Reti	Pankreatīts ²
	Nav zināms	Caureja ² , pankreatīts ⁵ , aizcietējums ⁵
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	Aknu transamināžu paaugstināšanās ²
	Ļoti reti	Dzelte ² , hepatīts ²
	Nav zināms	Hepatīts ⁵ , holelitiāze ⁵ , holecistīts ⁵
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nieze ^{2,4} , izsitumi ^{2,4} , nātrene ^{2,4}
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms ² , daudzformu eritēma ⁵ , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija ^{2,4}
	Retāk	Artralģija ³ , muskuļu spazmas ³ , sāpes kaklā ³ , muguras sāpes ⁴ , muskuļu vājums ⁴ , sāpes ekstremitātēs ⁴
	Reti	Miopātija (tai skaitā miozīts) ² , rabdomiolīze ² , sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms, muskuļu plīsums
	Ļoti reti	Artralģija ²
	Nav zināms	Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija ² , cīpslu bojājumi (dažreiz komplikācijas ar cīpslu plīsumu ²), muskuļu sāpes ⁵ , miopātija/rabdomiolīze ⁵ (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hematūrija ²
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti reti	Ginekomastija ²
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts ALAT un/vai AsAT līmenis ⁴
	Retāk	Paaugstināts ALAT un/vai AsAT līmenis ³ , paaugstināts KFK līmenis asinīs ³ , paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis ³ , izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos ³
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Astēnija ² , nogurums ³
	Retāk	Sāpes krūškurvī ³ , sāpes ³ , astēnija ⁴ , perifērā tūska ⁴
	Nav zināms	Tūska ² , astēnija ⁵

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

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

³ Ezetimibs monoterapijā. Blakusparādības, ko novēroja ar ezetimibu ārstētiem pacientiem (N=2396) un biežāk kā ar placebo (N=1159).

⁴ Ezetimibs, lietojot kopā ar statīnu. Blakusparādības, ko novēroja vienlaicīgi ar ezetimibu un statīnu ārstētiem pacientiem (N=11308) un biežāk nekā *tikai* ar statīnu ārstētiem pacientiem (N=9361).

⁵ Ezetimiba lietošanas (ar vai bez statīna) izraisītās papildu blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā.

Tāpat kā lietojot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, blakusparādību sastopamība ir atkarīga no devas.

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri ārstēti ar rosuvastatīnu, ir novērota proteīnūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Olbaltumvielas daudzums urīnā ir atrasts, sākot no olbaltumvielu zīmēm līdz ++ vai vairāk, terapijā saņemot 10 un 20 mg <1% gadījumos un apmēram 3% gadījumu terapijā saņemot 40 mg. Neliela palielināšanās (no olbaltumvielu zīmēm līdz "+") ir novērota, lietojot 20 mg devu. Vairumā gadījumu proteīnūrija samazinās vai izzūd spontāni, turpinot terapiju. Dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, neliecina par cēlonisku saistību starp proteīnūriju un akūtu vai progresējošu nieru slimību.

Pacientiem, kuri ārstēti ar rosuvastatīnu, ir novērota hematūrija, un klīnisko pētījumu dati liecina, ka sastopamība ir zema.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Pacientiem, kuri ārstēti ar visām rosuvastatīna devām, bet īpaši devām >20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija (tai skaitā miozīts) un reti – rabdomiolīze ar un bez akūtas nieru mazspējas.

Pacientiem, kuri lieto rosuvastatīnu, ir novērota no devas atkarīga aknu transamināžu un KK līmeņa paaugstināšanās, vairumā gadījumu izmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās (>5x NAR), terapija ir 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.

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

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).

Laboratoriskie rādītāji

Kontrolētos klīniskajos monoterapijas pētījumos, klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (AlAT un/vai AsAT $\geq 3 \times$ NAR) sastopamība ezetimiba (0,5%) un placebo (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīga. Vienlaicīgas lietošanas pētījumos sastopamība 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 rādītāji 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. Ar ezetimiba lietošanu saistīti papildu miopātijas vai rabdomiolīzes gadījumi, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem (lietoja placebo vai tikai statīnu), netika novēroti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ezetimiba +rosuvastatīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadiem nav noteikts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rosuvastatīns

52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā bērniem un pusaudžiem, KK līmeņa paaugstināšanos $> 10 \times \text{ANR}$ un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk nekā pieaugušajiem. Attiecībā uz citiem aspektiem rosuvastatīna drošuma profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

Ezetimibs

Pētījumā, kur tika iekļauti pediatriiskie pacienti (no 6 līdz 10 gadu vecumam) ar heterozigotu ģimenes vai sporādisku hiperholesterinēmiju ($n=138$), 1,1% (1 pacientam) pacientu ezetimiba 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 ezetimiba/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 ($\geq 10 \times \text{NAR}$). 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 ieguvuma/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 jānozīmē simptomātiska un atbalstoša ārstēšana.

Ezetimibs

Klīniskajos pētījumos, lietojot ezetimibu 50 mg/dienā 15 veselīgiem indivīdiem 14 dienas vai 40 mg/dienā 18 pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju 56 dienas, panesamība kopumā bija laba. Dzīvniekiem nenovēroja toksisku ietekmi 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.

Rosuvastatīns

Dati par rosuvastatīna pārdozēšanu nav publicēti. Specifiskas terapija rosuvastatīna pārdozēšanas gadījumā nav. Jākontrolē aknu funkcionālie rādītāji 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.

Darbības mehānisms

Plazmas holesterīnu iegūst zarnu absorbcijas un endogēnas sintēzes rezultātā. Rozesta satur ezetimibu un rosuvastatīnu, 2 lipīdu līmeni pazeminošas sastāvdaļas ar papildinošu darbības mehānismu. Rozesta pazemina paaugstinātu kopēja holesterīna (kopējais-H), ZBL-H, apolipoproteīna B (Apo B), triglicerīdu (TG) un neABL-H līmeni un paaugstina augsta blīvuma lipoproteīna holesterīna (ABL-H) līmeni, divkārti inhibējot holesterīna uzsūkšanos un sintēzi.

Ezetimibs

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 [sveķu], fibrīnskābes atvasinājumu un augu sterolu) darbības mehānisma. Ezetimiba mērķis molekulārā līmenī ir sterolu transportolbaltumviela, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), kas atbild par holesterīna un fitosterolu uzsūkšanos zarnās.

Rosuvastatīns

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 holesterīna līmeņa pazemināšanas mērķa orgāns.

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

Ezetimibs

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 18 hiperholesterinēmijas pacientiem ezetimibs kavēja holesterīna uzsūkšanos zarnās par 54%, salīdzinot ar placebo.

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.

Rosuvastatīns

Rosuvastatīns pazemina paaugstinātu ZBL holesterīna, kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni un paaugstina ABL holesterīna līmeni, kā arī pazemina ApoB, neABL–H, LZBL–H, LZBL–TG un paaugstina ApoA–I līmeni (skatīt 2. tabulu). Rosuvastatīns arī samazina ZBL–H/ABL–H, kopējā H/ABL–H un neABL–H/ABL–H un ApoB/ApoA–I attiecību.

2. tabula. Atbildes reakcija uz devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju (IIa un IIb tips) (koriģētas vidējās procentuālās izmaiņas 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

Terapeitisko efektu novēro 1 nedēļu pēc terapijas uzsākšanas 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

Ezetimibs

Kontrolētos klīniskos pētījumos ezetimībs 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

Dubultaklā, placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 769 pacientiem ar hiperholesterinēmiju, kuri jau saņēma statīnu monoterapiju un nebija iesaistīti Nacionālajā Holesterīna Izglītības Programmā (NHIP) ar mērķa ZBL-H (2,6 - 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl] atkarībā no sākotnējiem rādītājiem) tika randomizēti, lai papildus jau esošai statīnu terapijai, saņemtu vai nu ezetimību 10 mg, vai placebo. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar statīnu un kuri neatbilda sākotnējam mērķa ZBL-H (~82%) rādītājam, būtiski vairāk pacientu, kuri tika randomizēti ezetimība lietošanai, pētījuma beigās sasniedza savu mērķa ZBL-H salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika randomizēti placebo lietošanai, attiecīgi 72% un 19%. Attiecīgā ZBL-H samazināšanās bija būtiski atšķirīga (attiecīgi 25% un 4% ezetimībs vs placebo). Turklāt ezetimībs, ja to pievieno jau esošai statīna terapijai, salīdzinājumā ar placebo, būtiski pazemināja kopējā-H, Apo B, TG līmeni un paaugstināja ABL-H līmeni. Ja statīna terapijai tiek pievienots ezetimībs vai placebo, vidējais C-reaktīvā olbaltuma līmenis pazeminājās attiecīgi par 10% vai 0% salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

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

Rosuvastatīns

Rosuvastatīns ir efektīvs pieaugušo pacientu populācijai ar hiperholesterinēmiju, ar vai bez hipertrigliceridēmijas, neatkarīgi no rases, dzimuma vai vecuma, kā arī īpašām pacientu grupām, piemēram, diabēta pacientiem vai ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem.

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

Lielā pētījumā 435 pacientiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju forsētas titrēšanas veidā tika nozīmēta 20 – 80 mg rosuvastatīna deva. Visām devām bija labvēlīga ietekme uz lipīdu rādītājiem un ārstēšanas mērķa rezultātiem. Pēc devas titrēšanas līdz 40 mg dienā (12 ārstēšanas nedēļas) ZBL-H līmenis pazeminājās par 53%. 33% pacientu sasniedza ZBL-C līmeņa EAS mērķa rādītājus (<3 mmol/l).

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

Ezetimība+rosuvastatīna kombinācija

6 nedēļas ilgā randomizētā, dubultaklā, paralēlu grupu klīniskajā pētījumā tika salīdzināta ezetimība (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 ezetimībs, 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, ezetimībs+ rosuvastatīns pa 5 mg pazemināja ZBL holesterīna līmeni vairāk nekā rosuvastatīns pa 10 mg (atšķirība 12,3%; p <0,001), un ezetimībs + rosuvastatīns pa 10 mg pazemināja ZBL holesterīna līmeni vairāk nekā rosuvastatīns pa 20 mg (atšķirība 17,5%; p <0,001).

6 nedēļas ilgs, randomizēts, klīniskais pētījums tika plānots, lai izpētītu rosuvastatīna pa 40 mg monoterapijā vai tā kombinācijā ar ezetimību pa 10 mg efektivitāti un drošumu pacientiem ar augstu koronārās sirds slimības risku (n=469). Nozīmīgi vairāk pacientiem, kuri saņēma rosuvastatīna + ezetimība 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 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 (ezetimibs + rosuvastatīns 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 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%, lietojot simvastatīnu augstu devu kombinācijā ($p < 0,001$).

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Starp šo fiksētas devas zāļu sastāva esošajām divām sastāvdaļām nav nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības.

Ezetimiba un rosuvastatīna kombinācijas vidējās AUC un $C_{\max}$ vērtības neatšķiras no vērtībām, lietojot šīs zāles monoterapijā un lietojot vienlaicīgi 10 mg rosuvastatīna un 10 mg ezetimiba.

Uzsūkšanās

Ezetimibs

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 biopieejamība nav nosakāma, jo savienojums praktiski nešķīst ūdens vidē, kas ir piemērota injekcijām. Vienlaicīga uztura lietošana (daudz tauku saturoša vai beztauku maltīte) neietekmē ezetimiba perorālo biopieejamību, ja ezetimibs lietoja 10 mg tabletēs. Ezetimibu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Rosuvastatīns

Maksimālais rosuvastatīna līmenis plazmā tiek sasniegts apmēram 5 stundas pēc devas iekšķīgas lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 20%.

Izkliede

Ezetimibs

Ezetimibs un ezetimiba glikuronīds attiecīgi 99,7% un 88 – 92% apjomā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Rosuvastatīns

Rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL–H klīrensa vieta. Rosuvastatīna izklijes tilpums ir aptuveni 134 l. Aptuveni 90% rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Ezetimibs

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 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 eliminācijas pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Rosuvastatīns

Rosuvastatīna metabolisms ir ierobežots (aptuveni 10%). *In vitro* metabolisma pētījumos, izmantojot cilvēka hepatocītus, konstatēja, ka rosuvastatīns ir vājš citohroma P450 mediētā metabolisma substrāts. Galvenais iesaistītais izoenzīms bija CYP2C9, mazākā apmērā iesaistīti 2C19, 3A4 un 2D6. Galvenie metabolīti ir N-desmetil un laktona metabolīti. N-desmetilsavienojums ir aptuveni par 50% mazāk aktīvs nekā rosuvastatīns, turpretī laktona savienojums tiek uzskatīts par klīniski neaktīvu. Pamatsavienojums veido vairāk nekā 90% no cirkulējošā HMG CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Eliminācija

Ezetimibs

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

Rosuvastatīns

Aptuveni 90% rosuvastatīna devas izdalās neizmainītā veidā ar fecēm (sastāv no absorbētās un neabsorbētās aktīvās vielas) un atlikusī daļa – ar urīnu. Aptuveni 5% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 19 stundas. Eliminācijas pusperiods nepagarinās, lietojot augstākas devas. Ģeometriski vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 50 litri/stundā (mainības koeficients 21,7%). Tāpat kā citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, rosuvastatīna metabolismā aknās piedalās membrānas transportolbaltumviela *OATP-C*, kurai ir svarīga nozīme rosuvastatīna eliminācijā caur aknām.

Linearitāte/nelinearitāte

Rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Farmakokinētikas rādītāji nemainās pēc vairākām atkārtotām dienas devām.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ezetimibs

Pēc vienas 10 mg ezetimiba devas lietošanas vidējais kopējā ezetimiba AUC pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) 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* klasifikācijas) 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 ietekmē pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, tāpēc šiem pacientiem ezetimibs nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rosuvastatīns

Pētījumā pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nebija pierādījumu par pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību pacientiem ar novērtējumu ≥ 7 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Tomēr 2 cilvēkiem ar novērtējumu 8 un 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas sistēmiskā iedarbība palielinājās vismaz 2 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas bija zemāks. Pieredzes par lietošanu pacientiem ar vērtējumu virs 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas nav.

Nieru darbības traucējumi

Ezetimibs

Pēc vienas 10 mg ezetimiba devas lietošanas pacientiem ar smagu nieru slimību (n=8; vidējais $K_{rKl} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) kopējā ezetimiba vidējais AUC salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem (n=9) palielinājās aptuveni 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 transplantācijas, kurš saņēma vairākas zāles, tai skaitā ciklosporīnu) kopējā ezetimiba iedarbība bija 12 reizes lielāka.

Rosuvastatīns

Pētījumā personām ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, viegla vai vidēji smaga nieru slimība neietekmēja rosuvastatīna vai N-desmetilmetabolīta koncentrāciju plazmā. Taču pacientiem ar smagiem darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, rosuvastatīna koncentrācija plazmā paaugstinājās 3 reizes un N-desmetil metabolīta koncentrācija paaugstinājās 9 reizes. Rosuvastatīna līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem ar hemodialīzi bija aptuveni par 50% augstāka kā veseliem brīvprātīgiem.

Vecums un dzimums**Ezetimibs**

Gados vecākiem pacientiem (≥65 g.v.) salīdzinājumā ar jaunākiem (18 – 45 g.v.) kopējā ezetimība koncentrācija plazmā ir aptuveni divas reizes 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.

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.

Rosuvastatīns

Vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna farmakokinētiku pieaugušajiem.

Rase**Rosuvastatīns**

Farmakokinētikas pētījumi pierāda aptuveni divkārtu vidējā AUC un C_{max} palielināšanos 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 farmakokinētikas atšķirības baltās rases un tumšādāno pacientu grupās.

Ģenētiskais polimorfisms**Rosuvastatīns**

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, tai skaitā rosuvastatīna, izklaidē ir iesaistītas OATP1B1 un BCRP transportolbaltumvielas. Pacientiem ar SLCO1B1 (OATP1B1) un/vai ABCG2 (BCRP) ģenētisko polimorfismu ir paaugstināts rosuvastatīna pastiprinātas iedarbības risks. Individuāls SLCO1B1 c.521CC un ABCG2 c.421AA polimorfisms saistīts ar lielāku rosuvastatīna iedarbību (AUC), salīdzinot ar SLCO1B1 c.521TT vai ABCG2 c.421CC genotipiem. Šī specifiskā genotipēšana klīniskā praksē nav ieviesta, bet ja zināms, ka pacientiem ir šis polimorfisms, ieteicams lietot mazāku rosuvastatīna dienas devu.

Pediatriskā populācija**Ezetimibs**

Bērniem vecumā ≥6 gadiem un pieaugušajiem ezetimība farmakokinētika ir līdzīga. Farmakokinētikas dati par 6 gadiem jaunāku bērnu grupā nav pieejami. Klīniskā pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ietver pacientus ar HoFH, HeFH un sitosterolēmiju.

Rosuvastatīns

Rosuvastatīna farmakokinētikas rādītāji pediatrijas pacientiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju vecuma grupā 10 – 17 gadi nav pilnībā raksturota. Rosuvastatīna (tablešu mazs farmakokinētikas pētījums 18 pediatrijas pacientiem liecināja, ka iedarbība pediatrijas pacientiem ir salīdzināma ar iedarbību pieaugušiem pacientiem. Turklāt rezultāti liecināja, ka nav sagaidāmas lielas novirzes no devas proporcionalitātes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ezetimiba un statīnu vienlaicīgas lietošanas pētījumos novērotā toksiskā ietekme galvenokārt bija tāda pati kā parasti saistīta ar statīnu lietošanu. Dažu veidu toksiskā ietekme bija stiprāk izteikta nekā statīnu monoterapijas gadījumā. 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). Ezetimiba un statīnu vienlaicīga lietošana nebija teratogēna žurkām. Grūsnām trušu mātītēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits). *In vivo* un *in vitro* pārbaužu sērijās ezetimibs, lietojot monoterapijā vai kopā ar statīniem, neizraisīja genotoksisku iedarbību.

Ezetimibs

Ezetimiba hroniskās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem nav atklāti toksiskās ietekmes mērķorgāni. 4 nedēļas ar ezetimibu ārstētiem suņiem ($\geq 0,03$ mg/kg dienā) holesterīna koncentrācija žultspūšļa žultī paaugstinājās 2,5 – 3,5 reizes. Tomēr vienu gadu ilgā pētījumā ar suņiem, kas saņēma līdz 300 mg/kg dienā, nenovēroja holelitiāzes un citu hepatobiliāro traucējumu sastopamības palielināšanos. Šo datu nozīme cilvēkam nav zināma. Litogēnisku risku, kas saistīts ar terapeitisku ezetimiba lietošanu, tomēr nevar pilnībā noliegt.

Ilgtermiņa ezetimiba kancerogēno testu rezultāti bija negatīvi.

Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, žurkām un trušiem tas nebija arī teratogēns un neietekmēja prenatalo un postnatalo attīstību. Lietojot atkārtotas 1000 mg/kg devas dienā, ezetimibs šķērso placentāro barjeru grūsnām žurkām un trušiem. Ezetimiba un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrioletālu iedarbību.

Rosuvastatīns

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, bet ir novērotas dzīvniekiem, ja iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskajam iedarbības līmenim, 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 pierādīta 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.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
 Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)
 Magnija stearāts (E572)
 Povidons K 30 (E1201)
 Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
 Nātrija laurilsulfāts (E514)
 Laktozes monohidrāts
 Hipromeloze

Tabletes apvalks:

Opadry bēšais (10 mg/10 mg):

- Hipromeloze (E464)
- Titāna dioksīds (E171)
- Makrogols 4000 (E1521)

- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
- Talks (E553b)

Vivacoat dzeltenais (20 mg/10 mg):

- Hipromeloze (E464)
- Titāna dioksīds (E171)
- Talks (E553b)
- Makrogols 4000 (E1521)
- Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Opadry baltais (40 mg/10 mg):

- Laktozes monohidrāts
- Hipromeloze (E464)
- Titāna dioksīds (E171)
- Makrogols 4000 (E1521)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Rozesta 10 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 10, 15, 30, 60 un 100 apvalkotajām tabletēm blisterī (OPA/Al/PVH/Al).

Rozesta 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 30, 60 un 100 apvalkotajām tabletēm blisterī (OPA/Al/PVH/Al).

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praha 10

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0032 (Rozesta 10 mg/10 mg apvalkotās tabletes)

21-0033 (Rozesta 20 mg/10 mg apvalkotās tabletes)

21-0034 (Rozesta 40 mg/10 mg apvalkotās tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 2. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023