

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

KO-ROKSERA örtüklü tabletlər
CO-ROXERA

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş və qruplaşdırılmış adı: Rosuvastatin + Ezetimibe

Tərkibi

Təsiredici maddələr:

10 mq/10 mq tabletlər: 1 örtüklü tabletin tərkibində 10 mq rozuvastatin (rozuvastatin kalsium şəklində) və 10 mq ezetimib var.

20 mq/10 mq tabletlər: 1 örtüklü tabletin tərkibində 20 mq rozuvastatin (rozuvastatin kalsium şəklində) və 10 mq ezetimib var.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza, laktoza, mannitol, A tipli krospovidon, natrium

kroskarmelloza, maqnezium stearat, povidon K 30, natrium laurilsulfat, susuz

kollidal silisium dioksid.

Örtük: monohidrat laktoza, hipromelloza, titan dioksid (E171), triasetin.

Sarı dəmir oksidi boyası (E172) – yalnız 10 mq/10 mq üçün

Qırmızı dəmir oksidi boyası (E172) – yalnız 20 mq/10 mq üçün

Təsviri

10 mq/10 mq tabletlər: Dairəvi, hər iki tərəfi azca qabarıq, kənarları çəp və bir tərəfində “R2” həkk edilmiş, açıq qəhvəyimtil-sarı və açıq qəhvəyi-sarı rəngli örtüklü tabletlərdir.

20 mq/10 mq tabletlər: Dairəvi, hər iki tərəfi azca qabarıq, kənarları çəp və bir tərəfində “R4” həkk edilmiş, açıq çəhrayı rəngli örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Kombinə olunmuş hipolipidemik vasitə (HMQ-KoA reduktaza inhibitorları + xolesterinin sorulma inhibitoru).

ATC kodu: C10BX06.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Rozuvastatin

Təsir mexanizmi

Rozuvastatin HMQ-KoA-reduktazanın, 3-hidroksi-3-metilqlütaril A kofermentini mevalon turşusuna çevirən fermentin selektiv və rəqib inhibitoru olub, xolesterinin sələfidir. Rozuvastatinin xolesterinin (XS) səviyyəsinin aşağı düşməsinə səbəb olan əsas təsir hədəfi qaraciyərdir.

Rozuvastatin ASLP zəbti və katabolizmini artıraraq, hüceyrələrin səthində aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ASLP) “qaraciyər” reseptorlarının sayını artırır ki, bu da öz növbəsində, ASLP və ÇASLP hissəciklərinin ümumi miqdarını azaltmaqla, çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ÇASLP) sintezinin inhibə olunmasına səbəb olur.

Farmakodinamik təsirləri

Rozuvastatin aşağı qatılıqlı xolesterin-lipoproteinlərinin (XS-ASLP), ümumi XS-nin,

triqliseridlərin yüksək zərdab qatılığını azaldır, yüksək sıxlıqlı xolesterin-lipoproteinlərinin (XS-YSLP) zərdab qatılığını artırır, eləcə də, apolipoprotein B (ApoB), XS-qeyriÇASLP, çox aşağı sıxlıqlı xolesterin-lipoproteinlərin (XS-ÇASLP), TQ-ÇASLP-in zərdab qatılıqlarını azaldır, apolipoprotein A-I-in (ApoA-I) qatılığını artırır (bax: Cədvəl 1), XS-ASLP/XS-ÇASLP nisbətini, ümumi XS/XS-ASLP və XS-qeyriASLP/XS-ASLP-ni və ApoB/ApoA-I nisbətini azaldır.

Cədvəl 1. İlkın hiperxolesterinemiyalı (Fredrikson üzrə növ IIa və IIb) xəstələrdə dozadan asılı təsir (ilkın qiymətlə müqayisədə orta düzəlişli faiz dəyişikliyi)

Doza	Xəstələrin sayı	XS-ASLP	Ümumi XS	XS-YSLP	TQ	XS-qeyriASLP	Apo B	Apo A-I
Plasebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mq	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mq	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mq	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mq	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Müalicə təsiri rozuvastatinlə müalicə başlandıqdan sonra bir həftə ərzində inkişaf edir, 2 həftə müalicədən sonra maksimum mümkün təsirin 90%-nə çatır. Maksimum müalicə təsiri, adətən müalicənin 4-cü həftəsində nail olunur və preparatın müntəzəm qəbulu zamanı dəstəklənir.

Klinik təsirlilik və təhlükəsizli

Rozuvastatin irqi mənsubiyyəti, cinsi və ya yaşından asılı olmayaraq hipertriqliseridemiya və onsuz hiperxolesterinemiyalı böyük xəstələrdə, eləcə də, şəkərli diabet və ailəvi hiperxolesterinemiyalı xəstələrdə təsirlidir.

III faza tədqiqatların məlumatlarının birləşdirilmiş təhlilinin nəticələrinə əsasən müəyyən edilib ki, rozuvastatin Avropa Ateroskleroz Cəmiyyətinin (EAS; 1998) tövsiyə etdiyi məqsədli göstəricilərə əsasən IIa və IIb növ hiperxolesterinemiyalı (XS-ASLP-nin orta başlanğıc səviyyəsi – 4,8 mmol/l) xəstələrin əksəriyyətinin ümaliçəsi üçün təsirlidir. Bu zaman, EAS tövsiyələrinə əsasən, xəstələrin təxminən 80%-i preparatın 10 mq dozada qəbulu fonunda xolesterin XS-ASLP-nin məqsədli səviyyəsinə (< 3 mmol/l) çatıb.

Sürətli doza titrlənməsi ilə aparılan geniş miqyaslı tədqiqatda ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyalı 435 xəstə 20-80 mq dozada rozuvastatin qəbul edib. Preparat bütün dozalarda lipid mübadiləsinin göstəricilərinə və məqsədli göstəricilər əldə edilənə qədər müalicəyə yaxşı təsir göstərib. Doza 40 mq günlük dozaya qədər seçildikdən sonra (müalicənin 12-ci həftəsi) XS-ASLP-nin səviyyəsinin 53% azalması qeydə alınıb. 33% xəstədə XS-ASLP-nin 3 mmol/l-dən aşağı olmayan səviyyəsinə nail olunub.

Sürətli doza titrlənməsi ilə aparılan açıq klinik tədqiqatın məlumatlarına əsasən 20-40 mq dozada rozuvastatin qəbul etmiş ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyalı 42 xəstədə XS-ASLP-nin səviyyəsinin orta azalması 22% təşkil edib.

Ezetimib

Təsir mexanizmi

Ezetimib – hipolipidemik dərman vasitəsi olub, XS-nin və nazik bağırsaqda bəzi bitki stirollarının sorulmasının selektiv inhibitorudur.

Ezetimib daxilə qəbul zamanı təsirlidir. Ezetimibin təsir mexanizmi hipolipidemik vasitələrin (məsələn, HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları (statinlər), sekvstrant öd turşuları, fibratlar və bitki stanolları) digər siniflərinin təsir mexanizmindən fərqlənir. Ezetimibin molekul hədəfi nazik bağırsaqda XS və fitoserolların sorulmasına görə məsuliyyət daşıyan nəqliyyat zülallarıdır (Niemann-Pick Cl-Like 1, NPC1L1).

Ezetimib nazik bağırsağın dar fırça haşiyəsində yerləşir və XS-nin sorulmasına mane olur ki, bu da, XS-nin bağırsaqdan qaraciyərə keçməsinin azalmasına səbəb olur, statinlər isə xolesterinin qaraciyərdə sintezini azaldır. Bu fərqli mexanizmlər bir-birini qarşılıqlı tamamlayan hipoxolesterinemik təsiri təmin edir.

2 həftəlik klinik tədqiqatda hiperxolesterinemiyalı 18 xəstədə ezetimib, XS-nin bağırsaqda

sorulmasını, plasebo ilə müqayisədə, 54% azaldıb.

Farmakodinamik təsirləri

XS sorulmasının inhibə olunması ilə əlaqədar ezetimibin selektivliyini müəyyən etmək üçün bir sıra klinikayaqədərki tədqiqat aparılıb. Ezetimib [¹⁴C]-xolesterinin sorulmasını inhibə edib və TQ, yağ turşuları, öd turşuları, progesteron, etinilestradiol, yağda həll olan A və D vitaminlərinin sorulmasına təsir göstərməyib.

Epidemioloji tədqiqatların nəticələri göstərib ki, ürək-damar xəstəlikləri və ölüm sayı ümumi XS-nin və XS-ASLP-in qatılıqlarından birbaşa və XS-YSLP-in qatılığından əks asılıdır.

Ezetimibin statinlərlə birlikdə qəbulu anamnezində ürəyin işemik xəstəliyi və plasebo qəbul etmiş xəstələrlə müqayisədə, tədqiqatın zaman nöqtəsində XS-ASLP-nin məqsədli qiymətinə əhəmiyyətli dərəcədə daha tez-tez çatıb, müvafiq olaraq, 72% və 19%. XS-ASLP-nin qatılığının azalması əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənib (ezetimib və plasebonun qəbulu zamanı, müvafiq olaraq, 25% və 4%). Bunda başqa, ezetimib, statinlə birlikdə qəbul zamanı, plasebo ilə müqayisədə, ümumi XS, Apo-B, TQ-nin səviyyəsini əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb və XS-YSLP-nin səviyyəsini artırıb. Ezetimib və plasebo statinlə müalicəyə əlavə edilən zaman C-reaktiv zülalların səviyyəsini medianını müvafiq olaraq 10% və 0% azaldıb.

İlkin hiperxolesterinemiyalı 1719 xəstənin iştirakı ilə aparılan ikiqat kor randomizə olunmuş plasebo-nəzarətli 12 həftəlik iki tədqiqatda, 10 mq dozalı ezetimib, plasebo ilə müqayisədə, ümumi XS-nin (13%), XS-ASLP-nin (19%), Apo-B-nin (14%), TQ-nin (8%) səviyyəsini əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb və XS-YSLP-nin (3%) səviyyəsini artırıb. Bundan başqa, ezetimib qan plazmasında yağda həll olan A, D və E vitaminlərinin qatılığına, protrombin zamanına təsir etməyib, digər hipolipidemik preparatlar kimi, böyrəküstü vəzilərin steroid hormonlarının əmələ gəlməsini pozmayıb.

Rozuvastatin/ezetimib

Klinik təsirliliyi və təhlükəsizliyi

İlkin hiperxolesterinemiya

İkiqat kor randomizə olunmuş plasebo-nəzarətli 6 həftəlik iki tədqiqatda 10 ezetimibin 5-10 mq və ya 10-20 mq-dan başlayan rozuvastatinlə birlikdə təhlükəsizliyi və təsirliliyi qiymətləndirilib. Birləşdirilmiş məlumatlar göstərib ki, rozuvastatinə əlavə edilmiş ezetimib xolesterin ASLP-nin səviyyəsini 21% azaldıb. Bunun əksinə olaraq, rozuvastatinin 10 mq və ya 20 mq-a qədər ikiqat çoxaldılması xolesterin ASLP-nin səviyyəsini 5,7% azaldıb. Ezetimib + 5 mq rozuvastatin xolesterin ASLP-ni, 10 mq rozuvastatindən daha çox azaldıb və bənzər olaraq, Ezetimib + 10 mq rozuvastatin xolesterin ASLP-ni, 20 mq rozuvastatindən daha çox azaldıb.

Ürəyin yüksək işemik xəstəliyi riski olan xəstələrdə 40 mq rozuvastatinin tək və ya 10 mq ezetimiblə kombinasiyada qəbulunun təsirliliyi və təhlükəsizliyinin 6 həftəlik randomizə olunmuş tədqiqatı aparılıb. Yalnız rozuvastatin qəbul edənlərdən əhəmiyyətli dərəcədə daha çox rozuvastatin-ezetimib qəbul etmiş xəstə, yüksək risk dərəcəsi olan xəstələrdə özünün xolesterin ASLP ATF III məqsədinə və əlavə xolesterin ASLP məqsədinə (< 70 mq/dl) çatıb. Rozuvastatin/ezetimib kombinasiyası xolesterin ASLP-nin səviyyəsini, rozuvastatinlə müqayisədə, əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb. Lipid/lipoprotein profilili digər komponentlər rozuvastatin/ezetimiblə əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşıb.

Farmakokinetikası

Rozuvastatin

Sorulması

Qan plazmasında rozuvastatinin maksimal qatılığına daxilə qəbul edildikdən təxminən 5 saat sonra nail olunur. Mütləq biomənimsənilmə təxminən 20% təşkil edir.

Paylanması

Əsasən, xolesterini sintez edən və XS-ASLP-ni metabolizə edən əsas orqan olan qaraciyərdə metabolizə olunur. Rozuvastatinin paylanma həcmi təxminən 134 l təşkil edir. Rozuvastatinin təxminən 90%-i qan plazmasının zülalları ilə, əsasən də albuminlə, birləşir.

Metabolizmi

Məhdud metabolizmə məruz qalır (təxminən 10%). Rozuvastatin P₄₅₀ sitoxrom sisteminin qeyri-səciyyəvi substradır. Rozuvastatinin metabolizmində iştirak edən əsas izoferment CYP2C9-dur. CYP2C19, CYP3A4 və CYP2D6 izofermentləri isə metabolizmə daha az dərəcədə cəlb olunub. N-desmetilrozuvastatin və lakton metabolitləri aşkar olunan əsas metabolitlərdir.

N-desmetilrozuvastatin rozuvastatindən təxminən 50% daha az fəaldır, lakton metabolitləri farmakoloji cəhətdən qeyri-fəaldır. Plazma HMQ-KoA-reduktazasının inhibə olunması üzrə farmakoloji fəallığın 90%-i rozuvastatin, qalanları isə metabolitlər tərəfindən təmin olunur.

Rozuvastatinin dozasının təxminən 90%-i bağırsaq vasitəsi ilə nəcislə (sorulmuş və sorulmamış rozuvastatin daxil olmaqla) dəyişilməz şəkildə xaric olunur. Qalan hissəsi isə böyrəklər vasitəsi ilə xaric olunur. Qan plazmasından yarımxaricolma müddəti ($t_{1/2}$) təxminən 19 saat təşkil edir (preparatın dozası artırıldığı zaman dəyişmir). Orta plazma həndəsi klirensi 50 l/s təşkil edir (variasiya əmsalı – 21,7%). HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarında olduğu kimi, rozuvastatinin “qaraciyər” zəbti prosesinə, rozuvastatinin qaraciyərdən xaric olunmasında mühüm rol oynayan xolesterin OATP-C-nin membran daşıyıcısı cəlb olunub.

Xətilik

Rozuvastatinin sistem ekspozisiyası dozaya mütənəsb şəkildə artır. Gündəlik qəbul zamanı farmakokinetik göstəricilər dəyişməyib.

Ayrı-ayrı xəstə qruplarında farmakokinetikası

Yaş və cins

Böyük xəstələrdə yaş və cins rozuvastatinin farmakokinetikasına klinik əhəmiyyətli təsir göstərmir. Ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyalı uşaq və yeniyetmələrdə rozuvastatinin farmakokinetikası böyük könüllülərdəki farmakokinetikaya bənzər olub (bax: yarım-bölmə “Uşaqlar”).

Etnik qruplar

Farmakoloji tədqiqatlar göstərib ki, monqoloid irsinə mənsub xəstələrdə (yaponlar, çinlilər, filippinlilər, vyetnamlılar və koreyalılar), avropoid irqinin nümayəndələri ilə müqayisədə, rozuvastatinin qan plazmasında AUC medianası (“qatılıq-zaman” əyrisi altında sahələr) və maksimum qatılıq (C_{max}) təxminən iki dəfə artıb; hindlilərdə AUC medianası və C_{max} -nın təxminən 1,3 dəfə artması göstərilib. Farmakokinetik təhlil avropoid və neqroid irqinə mənsub xəstələr arasında farmakokinetikada klinik əhəmiyyətli fərqlər aşkar etməyib.

Böyrək çatışmazlığı

Yüngül və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə rozuvastatin və ya N-desmetilrozuvastatinin plazma qatılıqlarının həcmi əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir. Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (kreatinin klirensi [KK] < 30 ml/dəq.), sağlam könüllülərlə müqayisədə, qan plazmasında rozuvastatinin qatılığı 3 dəfə, N-desmetilrozuvastatinin qatılığı 9 dəfə çox olub. Hemodializdə olan xəstələrin qan plazmasında rozuvastatinin qatılığı, sağlam könüllülərlə müqayisədə, təxminən 50% daha çox idi.

Qaraciyər çatışmazlığı

Çayld-Pyu şkalası üzrə 7 və daha aşağı ballı qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə rozuvastatinin sistem ekspozisiyasının artması aşkar edilməyib. Çayld-Pyu şkalası üzrə 8 və 9 ballı qaraciyər çatışmazlığı olan iki xəstədə sistem ekspozisiyasının, ən az, 2 dəfə artması qeydə alınıb. Çayld-Pyu şkalası üzrə 9 baldan yuxarı qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə rozuvastatinin istifadə təcrübəsi yoxdur.

Genetik polimorfizm

HMQ-Ko-A-reduktaza inhibitorları, eləcə də, rozuvastatin, OATP1B1 (hepatositlər tərəfindən statinlərin zəbtində iştirak edən üzvi anionların polipeptid nəqli) və BCPR (efflüks daşıyıcı) nəqliyyat zülalları ilə birləşir. SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC və ABCG2 (BCRP) c.421AA genotiplərinin daşıyıcılarında rozuvastatinin ekspozisiyasının, (AUC), SLCO1B1 c.521TT ı ABCG2 c.421CC ilə müqayisədə, müvafiq olaraq, 1,6 və 2,4 dəfə artması qeydə alınıb. Klinik təcrübədə xüsusi genotipləşdirmə müəyyən edilməyib, bununla belə, göstərilən polimorfizm növləri olan xəstələrdə rozuvastatinin daha aşağı gündəlik dozada qəbulu tövsiyə olunur.

Uşaqlar

10-17 və ya 6-17 yaşlı ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyalı uşaqlarda (cəmi 214 xəstə) rozuvastatinin (tabletin dərman formasında) iki farmakokinetik tədqiqatının məlumatlarına əsasən müəyyən olunub ki, uşaqlarda ekspozisiya böyük xəstələrdəki ekspozisiyadan aşağı və ya müqayisə edilə bilən olub. Rozuvastatinin ekspozisiyası 2 ildən daha çox müddət ərzində doza nəzərə alınmaqla proqnozlaşdırıla bilən olub.

Ezetimid

Sorulması

Daxilə qəbuldan sonra ezetimib tez sorulur və ekstensiv şəkildə farmakoloji fəal fenol qlükuronidə (ezetimib-qlükuronid) konyuqasiya edir. Preparatın daxilə qəbulundan sonra ezetimibin qan plazmasında maksimum qatılığı (C_{max}) 4-12 saatdan sonra, qlükuronid-ezetimibin – 1-2 saat ərzində çatır. Ezetimibin qəti biomənimsənilməni müəyyən etmək mümkün deyil, çünki o, inyeksiya üçün istifadə olunan su həlledicilərindən heç birində ərimir. Qida qəbulu (tərkibində aşağı və ya yuxarı dərəcəli yağ olan) ezetimibin biomənimsənilməyə təsir etmir. Ezetimibi yemək zamanı və ya qidasız qəbul etmək olar.

Paylanması

Ezetimib və ezetimib-qlükuronimid qan plazmasının zülalları ilə, müvafiq olaraq, 99.7% və 88-92% birləşir.

Metabolizmi

Ezetimibin ilkin metabolizmi nazik bağırsaqda və qaraciyərdə qlükuronidin konyuqasiyası yolu ilə baş verir (II fazalı reaksiya), sonra ödlə xaric olur. Minimum oksidləşdirici metabolizm (I fazalı reaksiya) ezetimibin transformasiyasının bütün mərhələlərində müşahidə olunur. Preparatın əsas törəmələri olan ezetimib və ezetimib-qlükuronid preparatın qan plazmasındakı ümumi tərkibinin, müvafiq olaraq, 10-20%-i və 80-90%-ni təşkil edir. Ezetimib və ezetimib-qlükuronid bağırsaq-qaraciyər təkrar dövriyyəsi prosesində qan plazmasından yavaş-yavaş xaric olur.

Ezetimib və ezetimib-qlükuronidin yarım-parçalanma müddəti təxminən 22 saat təşkil edir.

20 mq ezetimibin daxilə qəbulundan sonra qan plazmasında ezetimibin ümumi qəbul edilən dozasının 93%-i aşkar edilib. Qəbul edilmiş dozanın, müvafiq olaraq, 78%-i və 11%-i 10 gün ərzində bağırsaqlar və böyrəklər vasitəsi ilə xaric olur.

Ayrı-ayrı xəstə qruplarında farmakokinetikası

Uşaqlar

6 yaşdan böyük uşaqlarda ezetimibin farmakokinetikası böyüklərin farmakokinetikasına bənzərdir. 6 yaşdan kiçik uşaqlarda farmakokinetik məlumatlar ölçənməyib.

Yaşlı xəstələr

65 yaşdan böyük xəstələrdə qan plazmasında ümumi ezetimibin qatılığı 18-45 yaşlı xəstələrdə olduğundan təxminən 2 dəfə çoxdur. Ezetimib qəbul edən yaşlı və daha gənc xəstələrdə ASLP və təhlükəsizlik profilinin azalma səviyyəsi təxminən eynidir. Buna görə də, yaşlı xəstələr üçün dozaya düzəliş etmək tələb olunmur.

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr

Yüngül qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozaya düzəliş tələb olunmur. Ümumi ezetimibin qatılığının artmasının nəticələri məlum olmadığı üçün orta və ağır qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalası üzrə 9 baldan yuxarı) olan xəstələrə Alneksin qəbulu tövsiyə olunmur.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr

Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ($KK \leq 30$ ml/dəq.) 10 mq ezetimibin daxilə bir dəfə qəbuldan sonra orta AUC, sağlam xəstələrlə müqayisədə, 1.5 dəfə artıb. Bu nəticə klinik əhəmiyyətli hesab edilməyib. Böyrəklərinin funksiyası zəifləmiş xəstələrdə dozaya düzəliş tələb olunmur.

Cins

Ezetimibin ümumi qatılığı qadınlarda kişilərinkindən təxminən 20% yüksək olub. ASLP-X və təhlükəsizlik profilinin səviyyəsinin düşməsi ezetimib qəbul edən kişilərdə və qadınlarda

təxminən eynidir. Buna görə də, cinsi məsnubiyyət dozaya düzəliş etmək üçün səbəb deyil.

İstifadəsinə göstərişlər

Ürək-damar xəstəliklərinin profilaktikasi

Ko-Roksera ürək-damar xəstəliyi riskini azaltmaq üçün ürəyin işemik xəstəliyi (ÜİX) və anamnezda kəskin koronar sindromu (KKS) olan xəstələrdə, eyni dozanın eyni vaxtda qəbul etmiş ayrıca dərmanlarla adekvat idarə olunan xəstələrdə əvəzedici terapiya kimi göstərilir.

İlkin Hiperxolesterinemiya/Homozigot Ailəvi Hiperxolesterinemiya

Ko-Roksera preparatı rozuvastatin və ezetimibin Ko-Roksera preparatı ilə eyni dozalarda qəbulu fonunda vəziyyətinə adekvat şəkildə nəzarət olunan böyük xəstələrdə əvəzedici müalicə üçün göstərilir; ilkin hiperxolesterinemiya (ailəvi və qeyri-ailəvi heterozigot) və ya ailəvi homozigot hiperxolesterinemiyanın müalicəsi zamanı pəhrizə və digər qeyri-medikamentoz müalicə üsullarına (məsələn, fiziki məşqlər, bədən kütləsinin azalması) əlavə müalicə kimi.

Əks göstərişlər

- Təsiredici maddələrə və ya “Tərkibi” bölməsində göstərilən köməkçi maddələrdən istənilən birinə qarşı yüksək həssaslıq;
- Fəal fazada qaraciyər xəstəliyi (qan zərdabında “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının davamlı yüksəlməsi və “qaraciyər” transaminazalarının normanın yuxarı həddi (NYH) ilə müqayisədə 3 dəfə artması daxil);
- Ağır böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi (KK) < 30 ml/dəq);
- Miopatiya;
- Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ilə eyni vaxtda qəbul (4.5 bölümünə bax).
- Siklosporinin birlikdə qəbulu;
- Hamiləlik, laktasiya dövrü, adekvat kontraseptiv vasitələr qəbul etməyən uşaq doğum yaşında olan qadınlar tərəfindən qəbulu;
- Laktozaya qarşı dözümsüzlük, laktaza çatışmazlığı, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası sindromu;
- 18 yaşa qədər.

Ehtiyatlı istifadə

Miopatiya/rabdomiolizin inkişaf riskinin olması – anamnezində böyrək çatışmazlığı, hipotireoz, irsi əzələ xəstəliyi (eləcə də, ailəvi) və HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorları və ya fibratların qəbulu zamanı əzələ toksikliyi anamnezi; spirtli içkilərin həddindən artıq istifadəsi; 65 yaşdan yuxarı; rozuvastatinin plazma qatılığının artması qeydə alınan vəziyyətlər; irqi məsnubiyyət (monqoloid irsi – yaponlar və çinlilər); fibratlar, dolayı antikoagulyantlar (varfarin və fluindion daxil) ilə birlikdə qəbul; anamnezində qaraciyər xəstəliyi; sepsis; arterial hipotenziya; geniş cərrahi müdaxilələr; travmalar; ağır metabolik, endokrin və ya elektrolit pozulmalar və ya idarə oluna bilinməyən qıcalmalar.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Böyrəklərin funksiyasına təsiri

Rozuvastatinin yüksək dozalarını (xüsusilə də, 40 mq/gün) qəbul edən xəstələrdə zolaq-testlərin köməyi ilə aşkar edilən və əksər hallarda dövrü və ya qısamüddətli olan boru proteinuriyası müşahidə olunub. Belə proteinuriya böyrəklərin kəskin xəstəliyinə və ya irəliləyən müşayiətedici xəstəliyinə dəlalət etmir. Rozuvastatinin postmarketing öyrənilməsi zamanı qeyd alınan böyrəklərin funksiyasının ciddi pozulması tezliyi 40 mq/gün dozanın qəbulu zamanı daha yüksək olub. Rozuvastatini 40 mq/gün dozada qəbul edən xəstələrdə müalicə zamanı böyrəklərin funksiyasının göstəricilərinə nəzarət etmək tövsiyə olunur.

Dayaq-hərəkət aparatına təsiri

Rozuvastatinin bütün dozalarda, xüsusilə də, 20 mq/gün-ü keçən dozalarda qəbulu zamanı dayaq-hərəkət aparatına aşağıdakı təsirlər haqqında məlumat verilib: mialgiya, miopatiya, nadir hallarda rabdomioliz. HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları və ezetimibin birlikdə qəbulu zamanı çox nadir rabdomioliz halları qeydə alınıb. HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarında olduğu kimi, rozuvastatinin postmarketing tətbiqi zamanı rabdomiolizin tezliyi 40 mq/gün dozada qəbul zamanı daha yüksək olub.

Ezetimibin postmarketing tətbiqi zamanı miopatiya və rabdomiolizin inkişaf halları haqqında məlumat verilib. Rabdomioliz inkişaf etmiş xəstələrin əksəriyyəti statini ezetimiblə birlikdə tətbiq ediblər. Ko-Roksera preparatı təyin edilən bütün xəstələrə miopatiya və rabdomiolizin inkişaf riski haqqında xəbərdarlıq etmək lazımdır. Onlar izah olunmayan əzələ ağrıları, xəstəliklər və ya zəiflik təzahürləri haqqında yubanmadan həkimə məlumat verməlidir.

KFK-nin fəallığının müəyyən olunması

KFK-nin zərdab fəallığını intensiv fiziki gərginlikdən sonra və onun fəallığının artması üçün digər mümkün səbəblər olduğu zaman müəyyən etmək olmaz. Bu, əldə olunan nəticələrin səhv təfsirinə səbəb ola bilər. KFK-nin ilkin zərdab fəallığı həddi aşdığı zaman (NYH-dən 5 dərəcə yuxarı), 5-7 gündən sonra təkrar analiz götürmək lazımdır. Təkrar analizin nəticələri KFK-nin ilkin yüksək zərdab fəallığını (NYH-ni 5 dərəcədən çox keçibsə) təsdiqləyirsə, müalicəyə başlamaq olmaz.

Müalicəyə başlamazdan əvvəl

Tərkibində HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları olan digər preparatlar kimi, Ko-Roksera preparatı miopatiya/rabdomioliz risk amili olan xəstələrə ehtiyatla təyin edilməlidir.

Bu amillərə aiddir:

- böyrəklərin funksiyasının pozulması;
- hipotireoz;
- anamnezdə (eləcə də, ailə anamnezində) əzələ xəstəlikləri;
- anamnezdə HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorları və ya fibratların qəbulu zamanı miotoksik təzahürlər;
- spirtli içkidən ifrat istifadə;
- 70-dən yuxarı yaş;
- qan plazmasında rozuvastatinin qatılığının artması mümkün olan vəziyyətlər;
- fibratların birlikdə qəbulu.

Belə xəstələrdə müalicənin riskini və mümkün faydasını qiymətləndirmək lazımdır. Eyni zamanda, klinik monitoring keçirmək tövsiyə olunur. KFK-nin ilkin zərdab fəallığı NYH ilə müqayisədə 5 dərəcədən çox olubsa, preparatla müalicəyə başlamaq olmaz.

Skelet əzələlərinə təsiri

Xəstələri, əzələ ağrıları, əzələ zəifliyi və ya spazmlar, xüsusilə də, naxoşluq və qızdırma ilə birlikdə, gözlənilmədən təzahür etdiyi zaman dərhal həkimə məlumat verməli olduqları barədə məlumatlandırmaq lazımdır. Belə xəstələrdə KFK-nin zərdab qatılığını müəyyən etmək lazımdır. KFK-nin zərdab qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artıbsa (NYH ilə müqayisədə 5 dərəcədən çox) və ya əzələlər tərəfindən simptomlar qabarıqdırsa və gündəlik narahatlıq yaradırsa (hətta, əgər KFK-nin zərdab fəallığı NYH-ni 5 dərəcədən az keçibsə), müalicəni dayandırmaq lazımdır. Simptomlar itərsə və KFK-nin zərdab fəallığı normaya qayıdarsa, diqqətli tibbi müşahidə altında Ko-Roksera preparatının və HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarının qəbulunun yenilənməsi məsələsini nəzərdən keçirmək lazımdır. Simptomlar olmadığı zaman KFK-nin zərdab fəallığına nəzarət etmək məqsəduyğun deyil.

Bəzi statinlər, eləcə də, rozuvastatinlə müalicə zamanı və sonra immun-vasitəli nekrotik miopatiya (İVNM) halları haqqında çox nadir məlumatlar qeydə alınıb. Klinik olaraq, İVNM proksimal əzələlərin zəifliyi və statinlərlə müalicənin dayandırılmasına baxmayaraq saxlanılan KFK-nin fəallıq göstəricilərinin artması ilə səciyyələnir.

Rozuvastatinin qəbulu və müşayiətedici müalicə zamanı skelet əzələlərinə təsirin çoxalması ilə bağlı göstəricilər qeydə alınmayıb. Bununla belə, HMQ-KoA-reduktazanın digər

inhibitorlarını fibrik turşusunun törəmələri (məsələn, hemfibrozil), siklosporin, lipidazdan dozalarda (1 q/gün-dən çox) nikotin turşusu, göbəkəleyhinə vasitələr – azol törəmələri, proteaza inhibitorları və makrolid antibiotikləri ilə birlikdə qəbul edən xəstələrdə mioziti və miopatiya hallarının sayının çoxalması haqqında məlumat verilib.

HMQ-KoA-reduktazanın bəzi inhibitorları ilə birlikdə qəbul edildiyi zaman hemofibrozi miopatiyanın inkişaf riskini artırır. Beləliklə, Ko-Roksera preparatı və hemfibrozilin birlikdə qəbulu tövsiyə olunmur. Ko-Roksera preparatının fibratlar və ya lipidazdan dozalarda nikotin turşusu ilə kombinə olunmuş qəbulu zamanı lipidlərin plazma qatılığının sonrakı dəyişmə üstünlüyü, mümkün risk nəzərə alınmaqla, diqqətlə ölçülməlidir. Rozuvastatinin 40 mq/gün dozası fibratlarla birlikdə qəbul zamanı əks göstərişdir.

Fuzid turşusu

Ko-Roksera preparatı ilə müalicəni fuzid turşusu preparatları ilə müalicə ilə eyni zamanda və ya müalicə dayandırıldıqdan sonra 7 gün ərzində aparmaq olmaz. Birlikdə qəbula ehtiyac olduğu zaman fuzid turşusu müalicəsi müddəti ərzində rozuvastatinin qəbulunu dayandırmaq lazımdır. Fuzid turşusunu statinlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə rabdomioliz (eləcə də, ölümlə nəticələnən) haqqında məlumat əldə edilib. Hər hansı əzələ zəifliyi, həssaslıq və ya ağrı simptomu təzahür etdiyi zaman xəstə dərhal həkimə müraciət etməlidir.

Fuzid turşusunun son dozasının qəbulundan 7 gündən sonra statinlərlə müalicə yenilənə bilər. İstisna hallarda, fuzid turşusu ilə davamlı sistem müalicə gərəkli olduğu zaman, məsələn, ağır infeksiyaları müalicə etmək üçün, Ko-Roksera preparatı və fuzid turşusunun birlikdə qəbuluna ehtiyac hər bir müəyyən halda nəzərdən keçirilməli və həkimin ciddi nəzarəti altında həyata keçirilməlidir.

Rabdomioliz riskinin artması ilə əlaqədar, Ko-Roksera preparatını, miopatiya və ya böyrək çatışmazlığının inkişafına meyilli olan vəziyyətlərə (məsələn, sepsis, arterial hipotenziya, geniş cərrahi müdaxilələr, travmalar, ağır metabolik, endokrin və elektolit pozulmaları və ya idarə oluna bilməyən qıcolmalar) səbəb ola biləcək kəskin vəziyyətdə olan xəstələrə tətbiq etmək olmaz.

Qaraciyər funksiyasına təsiri

Tərkibində HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları olan digər preparatlar kimi, Ko-Roksera preparatını həddindən artıq miqdarda spirtli içki qəbul edən və/və ya anamnezində qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə ehtiyatla tətbiq etmək lazımdır.

Müalicəyə başlayana qədər və onun başlanmasından 3 ay sonra qaraciyərin funksional əyrlərinin müəyyən olunmasını həyata keçirmək lazımdır. Qan zərdabında “qaraciyər” transaminazlarının fəallığı NYH-dən 3 dəfə çox olarsa, Ko-Roksera preparatının qəbulunu dayandırmaq və ya dozasını azaltmaq lazımdır.

Qaraciyər funksiyasının ciddi pozulma halları (əsasən, “qaraciyər” transaminazlarının fəallığının artması) haqqında məlumatların verilmə tezliyi rozuvastatinin 40 mq dozada qəbulu zamanı daha çox olub.

Hipotireoz və ya nefrotik sindrom nəticəsində hiperxolesterinemiya xəstələrdə Ko-Roksera preparatı ilə müalicənin başlanmasına qədər əsas xəstəliyin müalicəsini aparmaq lazımdır.

Ezetimib və statinin birlikdə qəbulu ilə aparılan nəzarətli klinik tədqiqatlarda xəstələrdə “qaraciyər” transaminazlarının fəallığının ardıcıl surətdə artması (NYH-dən 3 və daha çox dəfə yuxarı) müşahidə olunub.

Etnik xüsusiyyətlər

Monqoloid irqinin nümayəndələrində aparılan farmakokinetik tədqiqatların gedişində, avropoid irqinin nümayəndələri ilə müqayisədə, rozuvastatinin plazma qatılığının artması qeydə alınıb.

Proteaza inhibitorları

Rozuvastatinin proteaza inhibitorları və ritonavirlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə rozuvastatinin sistem ekspozisiyasının artması müşahidə olunub. Rozuvastatinin proteaza qəbul edən İİV-ə yoluxmuş xəstələrdə rozuvastatinin qəbulu zamanı və ya rozuvastatinin dozasının titrlənməsi zamanı lipidlərin qatılığının azalmasından gözlənilən faydanı,

müalicənin əvvəlində rozuvastatinin qan plazmasında qatılığının artma potensialını nəzərə almaq lazımdır.

Rozuvastatinin dozası nizama salınana qədər proteaza inhibitorları ilə birlikdə qəbul tövsiyə olunmur.

İnterstisial ağciyərlər xəstəliyi

HMQ-KoA-reduktazanın bəzi inhibitorlarının, xüsusilə də, uzun müddət qəbulu zamanı, təktük interstisial ağciyərlər xəstəliyi halı haqqında məlumat verilib. Xəstəliyin təzahürləri təngnəfəslik, quru öskürək və ümumi əhvalın pisləşməsi (zəiflik, çəkinin azalması və qızdırma) ola bilər.

İnterstisial ağciyərlər xəstəliyi ilə bağlı şübhə olduğu zaman HMQ-KoA-reduktaza inhibitorları ilə müalicəni dayandırmaq lazımdır.

Şəkərli diabet

Bəzi məlumatlar əsasında təxmin etmək olar ki, statinlər qanda qlükozanın qatılığının artmasına imkan yaradır, yüksək risk qrupundan olan bəzi xəstələrdə isə şəkərli diabetin inkişaf riski hiperqlikemiya səbəb ola bilər və bu zaman şəkərli diabet səbəbi ilə müalicə tələb oluna bilər. Bununla belə, bu risk statinlərin qəbulu zamanı damar riskinin azalması ilə kompensasiya oluna bilər və statinlərlə müalicənin dayandırılması üçün əsas deyil.

Risk qrupu xəstələrinə münasibətdə (qlükozanın qatılığı acqarına 5,6-6,9 mmol/l, BKİ > 30 kq/m², triqliseridlərin qatılığının artması, arterial hipertenziya) vəziyyətin və biokimyəvi göstəricilərin milli tövsiyələr əsasında klinik nəzarətini aparmaq lazımdır.

JUPİTER klinik tədqiqatında şəkərli diabetin inkişaf tezliyi, əsasən də, qlükozanın qatılığı acqarına 5,6-6,9 mmol/l olan xəstələrdə, rozuvastatinin tətbiq olunduğu qrupda 2,8% və plasebo qrupunda 2,3% təşkil edib.

Fibratlar

Ezetimibin fibratlarla birlikdə qəbulunun təhlükəsizliyi və təsirliliyi müəyyən olunmayıb.

Ko-Roksera preparatı və fenofibratı birlikdə qəbul edən xəstədə öd daşı xəstəliyi şübhəsi olduğu zaman öd kisəsinin tədqiqi və bu müalicənin dayandırılması göstərişdir.

Siklosporin

Ko-Roksera preparatının siklosporinlə birlikdə qəbulunu ehtiyatla tətbiq etmək lazımdır. Ko-Roksera preparatını və siklosporini birlikdə qəbul edən xəstələrdə qan plazmasında siklosporinin qatılığına mütəmadi nəzarət etmək lazımdır.

Dolayı antikoagulyantlar

Ko-Roksera preparatı və varfarinin, bu sıradan olan digər kumarin antikoagulyantları və ya fluindionun birlikdə qəbulu zamanı BNƏ göstəricilərinə nəzarət etmək lazımdır.

Ağır dəri əlavə təsirləri

Stevens-Conson sindromu və həyat üçün təhlükəli və ya ölümcül ola biləcək eozinofiliya və sistemik simptomlar (DRESS sindromu) ilə dərman reaksiyası da daxil olmaqla rosuvastatin qəbul edərkən ağır dəri əlavə reaksiyalar haqqında məlumatlar vardır. Dərman təyinatında xəstələr ağır dəri reaksiyalarının əlamətləri və simptomları haqqında məlumatlandırılmalı və ciddi həkim nəzarəti altında olmalıdırlar. Bu əlamətlər və simptomlar ortaya çıxsə, dərman qəbulunu dərhal dayandırılmalı və alternativ müalicəni nəzərdən keçirməlisiniz.

Co-Roksera dərman vasitəsini qəbul edərkən xəstədə ağır dəri əlavə reaksiyası meydana gəlsə (Stevens-Conson sindromu və ya DRESS sindromu kimi), bu xəstədə dərman vasitəsinin istifadəsi heç vaxt davam etdirilməməlidir.

Köməkçi maddələr üzrə xüsusi məlumat

Ko-Roksera preparatının tərkibində laktoza var, buna görə də, laktaza defisiti, laktazaya qarşı dözümsüzlüyü, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası olan xəstələrə tətbiq etmək olmaz.

Ko-Roksera preparatının tərkibində 1 tabletdə 1 mmol natrium (23 mq) var, yəni preparat əsasən “natriumsuz”dur.

Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsiri

Rozuvastatin

Digər dərman vasitələrinin qəbulunun rozuvastatinə təsiri

Transport zülallarının inhibitorları

Rozuvastatin bəzi transport zülalları üçün, eləcə də OATP1B1 “qaraciyər” zəbtinin daşıyıcısı və BCRP efflüks daşıyıcısının substratıdır. Bu transport zülallarının inhibitorları olan preparatların birlikdə qəbulu rozuvastatinin qan plazmasında qatılığının artması və miopatiyanın inkişaf riskinin artması ilə müşayiət oluna bilər (bax: bölmələr “İstifadə qaydası və dozalar”, “Xüsusi göstərişlər” və Cədvəl 4).

Siklosporin

Rozuvastatin və siklosporinin birlikdə qəbulu zamanı rozuvastatinin AUC-u sağlam könüllülərdə qeyd olunan qiymətdən orta hesabla 7 dəfə çox olur (bax: Cədvəl 4). Rozuvastatinlə birlikdə qəbul siklosporinin qan plazmasında qatılığına təsir etmir. Siklosporin qəbul edən xəstələrə rozuvastatinin istifadəsi əks göstərişdir (bax: bölmə “Əks göstərişlər”). Rozuvastatin və proteaza inhibitorlarının bəzi kombinasiyalarının birlikdə qəbulu yalnız rozuvastatinin ekspozisiyasının gözlənilən artması əsasında rozuvastatinin dozasına diqqətli düzəlişdən sonra mümkündür (bax: bölmələr “İstifadə qaydası və dozalar”, “Xüsusi göstərişlər” və Cədvəl 4).

Proteaza inhibitorları

Dəqiq qarşılıqlı təsir mexanizminin müəyyən olunmamasına baxmayaraq, proteaza inhibitorlarının birlikdə qəbulu rozuvastatinin ekspozisiyasını əhəmiyyətli dərəcədə artırır (bax: Cədvəl 4). Sağlam könüllülərdə 10 mq rozuvastatin və iki proteaza inhibitoru kombinasiyasının (300 mq atazanavir/100 mq ritonavir) birlikdə qəbulu rozuvastatinin taraz $AUC_{(0-24s)}$ və C_{max} -ının, müvafiq olaraq, 3-7 dəfə artması ilə müşayiət olunur. Rozuvastatin və proteaza inhibitorlarının bəzi kombinasiyalarının birlikdə qəbulu yalnız rozuvastatinin ekspozisiyasının gözlənilən artması əsasında rozuvastatinin dozasına diqqətli düzəlişdən sonra mümkündür (bax: bölmələr “İstifadə qaydası və dozalar”, “Xüsusi göstərişlər” və Cədvəl 4).

Hemfibrozil və digər hipolipidemik vasitələr

Rozuvastatin və hemfibrozilin birlikdə qəbulu rozuvastatinin $AUC_{(0-24s)}$ və C_{max} -ının qan plazmasında 2 dəfə artmasına səbəb olur (bax: bölmə “Xüsusi göstərişlər”). Xüsusi qarşılıqlı təsir üzrə məlumatlara əsasən, fenofibratla farmakokinetik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir gözlənilmir, amma farmakodinamik qarşılıqlı təsir mümkündür. Hemfibrozil, fenofibrat, digər fibratlar, eləcə də, lipid-azaldan dozalarda nikotin turşusu (>1 q/gün) HMQ-KoA-reduktaza inhibitorları ilə birlikdə qəbul zamanı miopatiyanın əmələgəlmə riskini artırır, ola bilər, o səbəblə ki, onlar monoterapiyada miopatiya törədə bilər. Belə xəstələrdə müalicə 5 mq dozadan başlamalıdır. Fibratlar və gündəlik 40 mq dozada rozuvastatinin birlikdə qəbulu əks göstərişdir (bax: bölmələr “Əks göstərişlər”, “Xüsusi göstərişlər”).

Antasidlər

Rozuvastatin və tərkibində alüminium və maqnezium hidroksid olan antasidlərin birlikdə qəbulu rozuvastatinin plazma qatılığının təxminən 50% azalmasına səbəb olur. Antasidlər rozuvastatinin qəbulundan 2 saat sonra qəbul edilən zaman bu təsir daha zəif özünü göstərir. Bənzər qarşılıqlı təsirin klinik əhəmiyyəti öyrənilməyib.

Eritromisin

Rozuvastatin və eritromisinin birlikdə qəbulu rozuvastatinin $AUC_{(0-4)}$ -nın 20% və C_{max} -ın 30% azalmasına səbəb olur. Bənzər qarşılıqlı təsir eritromisinin qəbulunun törətdiyi bağırsağın motorikasının güclənməsi nəticəsində əmələ gələ bilər.

P₄₅₀ sitoxrom sisteminin izofermentləri

In vivo və *in vitro* şəraitində aparılan tədqiqatların nəticələri göstərib ki, rozuvastatin P₄₅₀ sitoxrom sisteminin izofermentlərinin nə inhibitoru, nə də induktoru deyil. Bundan başqa, rozuvastatin bu izoferment sistemi üçün zəif substratdır. Buna görə də, P₄₅₀ sitoxrom sistemi izofermentlərinin iştirakı baş verən metabolizm səviyyəsində rozuvastatinin digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri gözlənilmir.

Rozuvastatin ilə flukonazol (CYP2C9 və CYP3A4 izofermentlərinin inhibitoru) və ketokonazol (CYP2A6 və CYP3A4 izofermentlərinin inhibitoru) arasında klinik əhəmiyyətli

qarşılıqlı təsir qeydə alınmayıb.

Rozuvastatinin dozasına düzəliş tələb edən dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsir (bax: Cədvəl 4)

Rozuvastatinin ekspozisiyasını artıran dərman vasitələri ilə birlikdə qəbuluna ehtiyac olan zaman rozuvastatinin dozasına düzəliş etmək lazımdır. Ekspozisiyanın 2 və daha artıq dəfə artması gözlənilirsə, rozuvastatinin ilkin dozası gündə 1 dəfə 5 mq təşkil etməlidir.

Rozuvastatinin gözlənilən ekspozisiyası rozuvastatinlə qarşılıqlı təsirə girən dərman vasitələrinin eyni zamanda təyini olmadan qəbul olunan 40 mq doza üçün olanı keçməməsi üçün rozuvastatinin maksimum gündəlik dozasına düzəliş etmək tələb olunur.

Məsələn, rozuvastatinin maksimum gündəlik dozası hemfibrozillə birlikdə qəbulu zamanı 20 mq (ekspozisiyanın 1,9 dəfə artması), ritonavir/atazanavirlə ilə 10 mq (ekspozisiyanın 3,1 dəfə artması) təşkil edir.

Tikaqrelor

Tikaqrelor böyrək çatışmazlığına səbəb ola bilər və rosuvastatinin böyrəklər tərəfindən ifraz olunmasına mane ola bilər və bu da rosuvastatin yığılma riskini artırır. Bəzi hallarda tikaqrelor və rosuvastatinin eyni vaxtda istifadəsi böyrək funksiyasının azalmasına, KFK səviyyəsinin artmasına və rabdomiyolizə səbəb olub. Tikaqrelor və rosuvastatinin eyni vaxtda istifadəsi zamanı böyrək funksiyasını və KFK-ya nəzarət etmək tövsiyə olunur. Əgər rozuvastatinin AUC-un artımı 2 dəfədən az müşahidə olunursa, ilkin dozanı azaltmaq lazım deyil, lakin rosuvastatin dozasının 20 mq-dən çox təyin olunması zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Cədvəl 2. Müşayiətedici müalicənin rozuvastatinin ekspozisiyasına təsiri (AUC göstəriciləri azalan sıra ilə verilib) – nəşr olunmuş klinik tədqiqatların nəticələri

Rozuvastatinin təsirini (AUC) 2 və ya daha çox dəfə artımı		
Yanaşı müalicə rejimi	Rozuvastatinin dozalama rejimi	Rozuvastatinin AUC-də dəyişiklik *
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mq/100 mq/100 mq) + Voksilaprevir (100 mq) 15 gün ərzində gündə 1 dəfə	10 mq, birdəfəlik	7,4 dəfə artım ↑
Siklosporin 6 ay ərzində gündə 75 mq-dan 200 mq-a qədər gündə 2 dəfə	Gündə 1 dəfə 10 mq, 10 gün	7,1 dəfə artım ↑
Darolutamid 600 mq 5 gün ərzində gündə 2 dəfə	5 mq, birdəfəlik	5,2 dəfə artım ↑
Reqorafenib 160 mq 14 gün ərzində gündə 1 dəfə	5 mq, birdəfəlik	3,8 dəfə artım ↑
Atazanavir 300 mq/ritonavir 100 mq 8 gün ərzində gündə bir dəfə	10 mq, birdəfəlik	3,1 dəfə artım ↑
Simeprevir 150 mq 7 gün ərzində gündə bir dəfə	10 mq, birdəfəlik	2,8 dəfə artım ↑
Velpatasvir 100 mq gündə bir dəfə	10 mq, birdəfəlik	2,7 dəfə artım ↑
Ombitasvir 25 mq/paritaprevir 150 mq/ritonavir 100 mq gündə 1 dəfə/dasabuvir 400 mq gündə iki dəfə 14 gün ərzində	5 mq, birdəfəlik	2,6 dəfə artım ↑
Qrazoprevir 50 mq/elbasvir 200 mq 11 gün ərzində gündə 1 dəfə	10 mq, birdəfəlik	2,3 dəfə artım ↑
Qlekaprevir 400 mq/pibrentasvir 120 mq 7 gün ərzində gündə 1 dəfə	7 gün ərzində gündə 1 dəfə 5 mq	2,2 dəfə artım ↑
Lopinavir 100 mq/ritonavir 400 mq 17 gün ərzində gündə 2 dəfə	Gündə 1 dəfə 20 mq, 7 gün	2,1 dəfə artım ↑

Klopidoqrel 300 mq (yüklemə dozası), növbəti 24 saatdan sonra 75 mq	20 mq, birdəfəlik	2,0 dəfə artım ↑
Qemfibrozil 600 mq 7 gün ərzində gündə 2 dəfə	80 mq, birdəfəlik	1,9 dəfə artım ↑

Rozuvastatinin təsirini 2 dəfədən az artımı

Yanaşı müalicə rejimi	Rozuvastatinin dozalama rejimi	Rozuvastatinin AUC-də dəyişiklik *
Eltrombopaq 75 mq 5 gün ərzində gündə 1 dəfə	10 mq, birdəfəlik	1,6 dəfə artım ↑
Darunavir 600 mq / ritonavir 100 mq 7 gün ərzində gündə 2 dəfə	Gündə 1 dəfə 10 mq, 7 gün	1,5 dəfə artım ↑
Tipranavir 500 mq / ritonavir 200 mq 11 gün ərzində gündə 2 dəfə	10 mq, birdəfəlik	1,4 dəfə artım ↑
Dronedaron 400 mq gündə 2 dəfə	Məlumat yoxdur	1,4 dəfə artım ↑
İtrakonazol 200 mq 5 gün ərzində gündə bir dəfə	10 mq və ya 80 mq birdəfəlik	1,4 dəfə artım ↑**
Ezetimib 10 mq 14 gün ərzində gündə bir dəfə	14 mq gündə 1 dəfə, 10 mq	1,2 dəfə artım ↑**

Rozuvastatinin təsirinin azaldılması

Yanaşı müalicə rejimi	Rozuvastatinin dozalama rejimi	Rozuvastatinin AUC-də dəyişiklik *
Eritromisin 500 mq 7 gün ərzində gündə 4 dəfə	80 mq birdəfəlik	20% ↓
Baykalin 50 mq 14 gün ərzində gündə 3 dəfə	20 mq birdəfəlik	47% ↓

* AUC-də bir qat dəyişikliyi olaraq təqdim olunan məlumatlar, bu göstəricinin yanaşı terapiya fonunda rosuvastatin ilə monoterapiya ilə göstəricinin dəyərinə nisbətidir. % şəklində dəyişmə kimi təqdim olunan məlumatlar, eyni zamanda terapiya fonunda AUC dəyəri ilə rosuvastatin monoterapiyası ilə göstəricinin dəyəri arasındakı % fərqi.

Artım “↑”, heç bir dəyişiklik “↔”, azalma “↓” kimi göstərilir.

** Fərqli dozada rosuvastatin ilə qarşılıqlı təsir göstərən bir neçə tədqiqat olmuşdur, ən əhəmiyyətli nisbət cədvəldə göstərilmişdir.

Aşağıdakı dərmanlar/dərman birləşmələri eyni vaxtda istifadə edildikdə rosuvastatinin AUC-də klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir təsir göstərməmişdir:

aleqlitazar 0,3 mq 7 gün; fenofibrat 67 mq 7 gün ərzində gündə 3 dəfə; flukonazol 200 mq 11 gün ərzində gündə bir dəfə; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mq 8 gün ərzində gündə 2 dəfə;

ketokonazol 200 mq 7 gün ərzində gündə 2 dəfə; rifampisin 450 mq 7 gün ərzində gündə bir dəfə; silimarin 140 mq 5 gün ərzində gündə 3 dəfə.

Rozuvastatinin qəbulunun digər preparatlara təsiri

K vitamininin antaqonistləri

HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarının qəbulu zamanı olduğu kimi, eyni zamanda K vitamininin antaqonistlərini (məsələn, varfarin və ya digər kumarin antaqonistləri) qəbul edən xəstələrdə rozuvastatinlə müalicənin əvvəli və ya onun dozasının artırılması beynəlxalq normallaşdırılmış əlaqənin (BNƏ) artmasına səbəb ola bilər. Rozuvastatinin dayandırılması və ya dozasının azaldılması BNƏ-nin azalmasına səbəb ola bilər. Belə hallarda BNƏ-yə nəzarət etmək tövsiyə olunur.

Daxilə qəbul edilən kontraseptivlər/əvazədici hormonal müalicə (ƏHM)

Rozuvastatin və daxilə qəbul edilən kontraseptivlərin birlikdə qəbulu etinilestradiolun və norgestrelin AUC-nu, müvafiq olaraq, 26% və 34% artırır. Qan plazmasında qatılıqların belə artması hormonal kontraseptivlərin dozasının seçimi zamanı nəzərə alınmalıdır.

Rozuvastatin və ƏHM-nin birlikdə qəbulu üzrə farmakokinetik məlumatlar yoxdur, buna görə də, bu kombinasiyanın qəbulu zamanı da analoji təsiri istisna etmək olmaz. Bununla belə,

bənzər kombinasiya klinik tədqiqatlar aparılan zaman geniş tətbiq olunub və xəstələr tərəfindən yaxşı qəbul olunmuşdur.

Digər dərman vasitələri

Diqoksin

Rozuvastatinin diqoksinlə klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri gözlənilmir.

Fuzid turşusu

Rabdomioliz də daxil olmaqla, miopatiyanın inkişaf riski sistem təsirli fuzid turşusu və statinlərin birlikdə qəbulu zamanı arta bilər. Bu qarşılıqlı təsir mexanizmi (farmakodinamik, farmakokinetik və ya hər iki variant) müəyyən olunmayıb. Bu kombinasiyanı qəbul edən xəstələrdə rabdomioliz (eyni zamanda ölümə nəticələnən) haqqında məlumat verilib.

Birlikdə qəbul gərəkli olan zaman fuzid turşusunun müalicəsi dövründə rozuvastatinin qəbulunu dayandırmaq lazımdır (bax: bölmə “Xüsusi göstərişlər”).

Uşaqlar

Rozuvastatinin qarşılıqlı təsirinin qiymətləndirilməsi üzrə tədqiqatlar yalnız uşaqların iştirakı ilə aparılıb. Uşaqlarda qarşılıqlı təsir dərəcəsi müəyyən deyil.

Ezetimib

Klinikayaqədərki tədqiqatlarda göstərilib ki, ezetimib dərman vasitələrinin metabolizmində iştirak edən P₄₅₀ sitoxrom sisteminin izofermentlərini induksiya etmir. Ezetimib və CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 və CYP3A4 və ya N-asetiltransferaza izofermentləri tərəfindən metabolizə olunan dərman vasitələri arasında klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir müşahidə olunmayıb.

Birlikdə qəbul zamanı ezetimib dapson, dekstrometorfan, diqoksin, peroral kontraseptivlər (etinilestradiol və levonorgestrel), qlipizid, tolbutamid və midazolamın farmakokinetikasına təsir göstərməyib.

Antasidlər

Antasidlərin birlikdə qəbulu ezetimibin sorulma sürətini aşağı salır, amma onun biotransformasiyaya təsir göstərmir. Sorulma sürətinin belə azalması klinik əhəmiyyətli hesab olunmur.

Kolestiramin

Kolestiraminin birlikdə qəbulu cəmi ezetimibin (ezetimib + ezetimib-qlükuronid) AUC qiymətini təxminən 55% azaldıb. Ezetimib və kolestiraminin birlikdə qəbulu nəticəsində XS-ASLP qatılığının əlavə azalması bu qarşılıqlı təsir nəticəsində azala bilər.

Fibratlar

Fenofibrat və ezetimibi birlikdə qəbul edən xəstələr öd daşı xəstəliyi və öd kisəsinin xəstəliklərinin inkişaf riskinin mümkünlüyü haqqında xəbərdar edilməlidir. Fenofibrat və ezetimib qəbul edən xəstədə öd daşı xəstəliyi ilə bağlı şübhə olduğu zaman öd kisəsinin tədqiqini aparmaq və bu müalicəni dayandırmaq tövsiyə olunur.

Fenofibratın və ya hemfibrozilin birlikdə qəbulu ümumi ezetimibin qatılığını artırır (müvafiq olaraq, təxminən 1,5 və 1,7 dəfə). Ezetimib və digər fibratların birlikdə qəbulu tədqiq olunmayıb.

Fibratlar XS-nin ödə xaric olmasını artıraraq, öd daşı xəstəliyinin inkişafına səbəb ola bilər. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda ezetimib bəzən öd kisəsində XS qatılığını artırır, amma bütün növlərdə deyil. Ezetimibin qəbulu ilə əlaqədar daş əmələgəlməsini istisna etmək olmaz.

Siklosporin

Böyrək transplantasiyasından sonra KK > 50 ml/dəq olan, siklosporin qəbul edən 8 xəstədə ezetimibin 10 mq dozada bir dəfə qəbulu ümumi ezetimibin AUC qiymətinin, digər tədqiqatdan ezetimibi monoterapiyada qəbul edən sağlam könüllülərdə verilən göstərici ilə müqayisədə (n = 17), 3,4 dəfə artırır (2,3-7,9 dəfə). Böyrək transplantasiyasından sonra böyrəklərinin funksiyası ağır dərəcədə pozulmuş, siklosporin də daxil olmaqla, kompleks müalicə qəbul edən 1 xəstədə, yalnız ezetimib qəbul edən nəzarətli xəstələr qrupu ilə müqayisədə, 12 dəfə çoxalması müşahidə olunub. 8 gün ərzində, 100 mq siklosporin

dozasının bir dəfəlik qəbulu ilə, gündə 1 dəfə 20 mq dozada ezetimib qəbul edən 12 sağlam xəstənin iştirakı ilə aparılan iki dövrlü çarpaz tədqiqatda müalicənin 7-ci günündə siklosporinin AUC qiymətinin, siklosporini monoterapiyada 100 mq dozada bir dəfə qəbul edən xəstələrdə verilən göstərici ilə müqayisədə, 15% artması (10%-ə qədər azalmaqdan 51% artmaya qədər) qeydə alınıb. Böyrək transplantasiyasından sonra xəstələrdə ezetimib və siklosporinin birlikdə qəbulunun nəzarətli tədqiqatı aparılmayıb. Ezetimib və siklosporinin birlikdə tətbiqini ehtiyatla həyata keçirmək lazımdır. Ezetimiblə birlikdə qəbul zamanı siklosporinin qatılığına nəzarət etmək lazımdır.

Antikoagulyantlar

Ezetimibin birlikdə qəbulu (gündə 1 dəfə 10 mq) 12 sağlam könüllü ilə aparılan tədqiqatda varfarinin biomənimsənilmə və protrombin zamanına əhəmiyyətli təsir göstərməyib. Bununla belə, qeydiyyatdan sonrakı dövrdə ezetimib və varfarin və ya fluindionu birlikdə qəbul edən xəstələrdə BNƏ-nin artması haqqında məlumat əldə edilib. Ezetimib və varfarinin, bu sıradan olan digər kumarin antikoagulyantları və ya fluindionlar birlikdə qəbulu zamanı BNƏ-yə nəzarət etmək lazımdır.

Hamiləlik zamanı və laktasiya dövründə istifadəsi

Ko-Roksera preparatı hamiləlik zamanı və laktasiya dövründə əks göstərişdir.

Hamiləlik

Reproduktiv yaşda olan qadınlar adekvat kontrasepsiya vasitələrindən istifadə etməlidir.

Xolesterin və xolesterindən sintez olunan maddələr dölnün inkişafı üçün vacib olduğu üçün HMQ-KoA-reduktazanın döl üçün potensial inhibə olunma riski preparatın hamiləlik zamanı ana üçün faydasından artıqdır. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatların gedişatında reproduktiv toksiklik haqqında məhdud məlumatlar əldə edilib.

Hamiləlik baş verdiyi zaman müalicə prosesində preparatın qəbulunu dərhal dayandırmaq lazımdır.

Hamiləlik zamanı ezetimibin qəbulu ilə bağlı klinik məlumat yoxdur.

Laktasiya dövrü

Siçovullarda rozuvastatin və ezetimib südə keçir. İnsanda rozuvastatin və ezetimibin südə keçməsi ilə bağlı məlumat yoxdur.

Fertillik

Ezetimibin insanda fertilliyə təsiri üzrə aparılan klinik tədqiqatların məlumatları yoxdur. Ezetimib erkək və dişi siçovullarda fertilliyə təsir göstərməyib.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təklükəli mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsiri

Rozuvastatin və ezetimibin nəqliyyat vasitələrini idarə etmək və mexanizmlərlə işləmək qabiliyyətinə təsirinin öyrənilməsi ilə əlaqədar tədqiqatlar aparılmayıb. Bununla belə, rozuvastatinin farmakodinamik xüsusiyyətlərini nəzərə almaqla, onun bu qabiliyyətlərə təsir etməsi az ehtimal olunur. Nəqliyyat vasitələrini idarə edən və mexanizmlərlə işləyən zaman ezetimiblə müalicə dövründə başgicəllənməsinin mümkünlüyünü nəzərə almaq lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Ko-Roksera preparatı ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl xəstə standart hipoxolesterinemik pəhriz saxlamağa başlamalı və müalicə zamanı ona riayət etməyə davam etməlidir.

Günün istənilən vaxtı, qida qəbulundan asılı olmayaraq, daxilə qəbul etmək mümkündür. Ko-Roksera preparatının tövsiyə olunan dozası gündə 1 tabletdir.

Ko-Roksera preparatı başlanğıc müalicə kursuna uyğun deyil. Müalicənin əvvəlində və ya dozaya düzəliş etmək lazım olduğu zaman rozuvastatin və ezetimibi monopreparatlar şəklində qəbul etmək lazımdır, monopreparatların adekvat dozaları müəyyən edildikdən sonra tərkibində eyni dozalarda rozuvastatin və ezetimib olan sabit kombinasiyaya keçid mümkündür.

Ko-Roksera preparatı ilə müalicəyə keçid zamanı monopreparatların daimi dozalarının birlikdə qəbulu zamanı xəstənin vəziyyətinə adekvat şəkildə nəzarəti əldə etmək lazımdır. Ko-Roksera preparatının dozası keçid zamanı sabit kombinasiyanın tərkibinə daxil olan monopreparatların dozaları ilə müəyyən olunmalıdır.

Öd turşularının sekvestrantları ilə birlikdə qəbul

Ko-Roksera preparatını öd turşularının sekvestrantlarının qəbulundan ən az 2 saat əvvəl və ya 4 saat sonra qəbul etmək lazımdır.

Ayrı-ayrı xəstə qrupları

Yaşlı xəstələr

70 yaşdan yuxarı xəstələrə rozuvastatinin tövsiyə olunan ilkin dozası 5 mq təşkil edir. Yaşla əlaqədar dozaya digər düzəlişlər tələb olunmur.

Böyrəklərin funksiyasının pozulması

Böyrəklərin funksiyası yüngül və orta dərəcədə pozulmuş xəstələrdə dozaya düzəliş tələb olunmur.

Böyrəklərin funksiyası orta dərəcədə pozulmuş ($KK < 60$ ml/dəq.) xəstələrə rozuvastatinin tövsiyə olunan ilkin dozası 5 mq təşkil edir. Böyrəklərin funksiyası orta dərəcədə pozulmuş xəstələrə 40 mq rozuvastatin qəbul etmək əks göstərişdir.

Böyrəklərin funksiyası ağır dərəcədə pozulmuş ($KK < 30$ ml/dəq.) xəstələrə Ko-Roksera preparatının qəbulu əks göstərişdir.

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Çayld-Pyu şkalası üzrə ≤ 7 bal qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə rozuvastatinin sistem ekspozisiyası artmayıb. Eyni zamanda, sistem ekspozisiyasının artması Çayld-Pyu şkalası üzrə 8-9 ballıq qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə müşahidə olunub. Belə xəstələrdə böyrəklərin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək lazımdır. Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalası üzrə > 9 bal) olan xəstələrdə rozuvastatinin qəbul təcrübəsi yoxdur.

Orta (Çayld-Pyu şkalası üzrə 7-9 bal) və ya ağır (Çayld-Pyu şkalası üzrə > 9 bal) dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrə Ko-Roksera preparatının qəbulu tövsiyə olunmur.

Fəal fazada qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrə Ko-Roksera preparatı əks göstərişdir.

Etnik qruplar

Monqoloid irqinə mənsub xəstələrdə rozuvastatinin sistem ekspozisiyasının artması qeydə alınıb. Monqoloid irqinə mənsub xəstələr üçün rozuvastatinin başlanğıc dozası 5 mq təşkil edir, rozuvastatinin 40 mq dozada qəbulu əks göstərişdir.

Genetik polimorfizm

Genetik polimorfizmin müəyyən növləri rozuvastatinin ekspozisiyasının artmasına səbəb ola bilər (bax: bölmə "Farmakokinetika"). Polimorfizmin bu növləri müəyyən olunan xəstələrə rozuvastatinin daha aşağı gündəlik dozalarını qəbul etmək tövsiyə olunur.

Miotoksik ağırlaşmalara meyilli xəstələr

Miopatiyanın inkişafına meyilli olan xəstələr üçün rozuvastatinin tövsiyə olunan başlanğıc dozası 5 mq təşkil edir. Belə xəstələrdən bəzilərinə 40 mq doza əks göstərişdir.

Müşayiətedici müalicə

Rozuvastatin müxtəlif nəqliyyat zülalları (xüsusilə də, OATP1B1 və BCPR) ilə birləşir. Rozuvastatinin nəqliyyat zülalları ilə qarşılıqlı təsir sayəsində qan plazmasında rozuvastatinin qatılığını artıran dərman preparatları (siklosporin, insanın immünçatışmazlığı virusunun (İİV) bəzi proteazaları kimi, ritonavirin, atazanavir, lopinavir və/və ya tipranavirlə kombinasiyası daxil) ilə birlikdə qəbulu miopatiyanın (rabdomioliz daxil) inkişaf riskini artırır. Belə hallarda alternativ müalicənin qəbulu və ya rozuvastatinin qəbulunun müvəqqəti dayandırılması imkanını qiymətləndirmək lazımdır. Yuxarıda qeyd olunan preparatların qəbulu mütləq olarsa, rozuvastatinlə müşayiətedici müalicənin fayda və risk nisbətini qiymətləndirmək və onun dozasında düzəliş etmək imkanını nəzərdən keçirmək lazımdır.

Uşaqlar

18 yaşdan kiçik uşaqlarda Ko-Roksera preparatının qəbulunun təhlükəsizliyi və təsirliliyi

müəyyən olunmayıb. 18 yaşdan kiçik xəstələrə Ko-Roksera preparatını qəbul etmək tövsiyə olunmur.

Əlavə təsirləri

Rozuvastatinin qəbulu zamanı müşahidə olunan arzuolunmaz reaksiyalar, adətən, əhəmiyyətsiz təzahür edir və öz-özünə keçir. Arzuolunmaz reaksiyaların inkişafı səbəbi ilə rozuvastatin qəbul edən xəstələrin 4%-dən azı vaxtından əvvəl aparılan nəzarətli klinik tədqiqatlardan seçilib. Rozuvastatinə qarşı arzuolunmaz reaksiyaların profili klinik tədqiqatların məlumatları və böyük qeydiyyatdan sonrakı tətbiq təcrübəsi əsasında təqdim edilib.

Arzuolunmaz reaksiyalar ezetimibin plasebonun qəbulu zamanı olan analoji tezlikdən ($n = 1159$) çox tezlikdə monoterapiyada qəbulu zamanı ($n = 2396$) və ya ezetimibin statinin monoterapiyada qəbulu zamanı olan analoji tezlikdən ($n = 9361$) çox tezliklə statinlə birlikdə qəbulu zamanı ($n = 11308$) müşahidə olunub. Ezetimibə qarşı qeydiyyatdan sonrakı arzuolunmaz reaksiyalar ezetimibin monoterapiyada və ya statinlə birlikdə qəbulu üzrə hesabatların məlumatları əsasında təqdim olunub.

Ümumdünya səhiyyə təşkilatı (ÜST) tərəfindən tövsiyə olunan əlavə təsirlərin inkişaf tezliyinin təsnifatı: çox tez-tez $\geq 1/10$, tez-tez $\geq 1/100$ -dən $< 1/10$ -a qədər, bəzən $\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -ə qədər, nadir hallarda $\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -ə qədər, çox nadir hallarda $\geq 1/10000$, qeyri-müəyyən tezlik (mövcud məlumatlar əsasında müəyyən etmək mümkün deyil).

MedDRA Orqanlar sistemi sinfi	Əlavə təsirlər	Rast gəlinmə tezliyi	
		Rozuvastatin	Ezetimib
<i>Qan və limfa sisteminin funksiyasının pozulması</i>	Trombositopeniya	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
<i>İmmun sisteminin funksiyasının pozulması</i>	Angionevrotik ödem də daxil olmaqla, hiperhəssaslıq reaksiyaları	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
<i>Endokrin sistemin funksiyasının pozulması</i>	2-ci növ şəkərli diabet ¹	Tez-tez	-
<i>Psixikanın pozulması</i>	Depresiya	Tezlik məlum deyil	Tezlik məlum deyil
<i>Sinir sisteminin funksiyasının pozulması</i>	Baş ağrısı	Tez-tez	Tez-tez
	Başgicəllənmə	Tez-tez	Tezlik məlum deyil
	Poinyropatiya	Çox nadir hallarda	-
	Yaddaşın itirilməsi	Çox nadir hallarda	-
	Periferik neyropatiya	Tezlik məlum deyil	-
	Yuxunun pozulması (yuxusuzluq və dəhşətli yuxugörmələr daxil)	Tezlik məlum deyil	-
	Paresteziya	-	Bəzən
<i>Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi orqanları və divararasının funksiyasının pozulması</i>	Öskürək	Tezlik məlum deyil	-
	Təngnəfəslik	Tezlik məlum deyil	Tezlik məlum deyil
<i>Həzm sisteminin funksiyasının pozulması</i>	Qəbizlik	Tez-tez	Tezlik məlum deyil
	Ürəkbulanma	Tez-tez	-
	Qarın ağrısı	Tez-tez	-
	Pankreatit	Nadir hallarda	Tezlik

			məlum deyil
	İshal	Tezlik məlum deyil	-
	Ağız boşluğunun selikli qişasının quruluğu	-	Bəzən
	Qastrit	-	Bəzən
<i>Qaraciyər və öd yollarının funksiyasının pozulması</i>	“Qaraciyər” transaminazalarının fəallığının artması	Nadir hallarda	-
	Sarılıq	Nadir hallarda	-
	Hepatit	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
	Öddəşi xəstəliyi	-	Tezlik məlum deyil
	Xolesistit	-	Tezlik məlum deyil
<i>Dəri və dərialtı toxumanın funksiyasının pozulması</i>	Qaşınma	Bəzən	Bəzən
	Səpgi	Bəzən	Bəzən
	Övrə	Bəzən	Bəzən
	Stivens-Conson sindromu	Tezlik məlum deyil	-
	Çoxformalı eritema	-	Tezlik məlum deyil
	Eozinofiliya və sistemik simptomlarla dərman reaksiyası (DRESS sindromu)	Tezlik məlum deyil	-
<i>Skelet-əzələ və birləşdirici toxumanın funksiyasının pozulması</i>	Mialgiya	Tez-tez	Tez-tez
	Miopatiya (miozit daxil)	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
	Rabdomioliz	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
	Artralgiya	Çox nadir hallarda	-
	İmmun-vasitəli nekrotik miopatiya	Tezlik məlum deyil	-
	Vəterlərin funksiyasının pozulması, bəzən qırılmaqla ağırlaşır	Tezlik məlum deyil	-
	Kürəkdə ağrı	-	Bəzən
	Əzələ zəifliyi	-	Bəzən
	Əl və ayaqlarda ağrı	-	Bəzən
	Qurdeşənəyi sindromu	Nadir hallarda	-
	Əzələ çırılması	Nadir hallarda	-
<i>Böyrəklərin və sidik yollarının funksiyasının pozulması</i>	Hematuriya	Çox nadir hallarda	-
<i>Cinsi orqanlar və süd vəzilərinin funksiyasının pozulması</i>	Ginekomastiya	Çox nadir hallarda	-
<i>Yeridilmə yerində ümumi narahatlıqlar və pozulmalar</i>	Asteniya	Tez-tez	Bəzən
	Şiş	Tezlik məlum deyil	Bəzən
<i>Laboratoriya və instrumental məlumatlar</i>	Alaninaminotransferaza (ALT) və/və ya aspartataminotransferazanın (AST) fəallığının artması	-	Tez-tez

¹Rastgəlinmə tezliyi risk amilinin olub-olmamasından asılıb olacaq (qanda qlükozanın qatılığı

acqarına $\geq 5,6$ mmol/l, bədən kütləsinin indeksi (BKİ) > 30 kq/m², qan plazmasında tirqliseridlərin yüksək qatılığı, anamnezdə arterial hipertenziya).

HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarının qəbulu zamanı olduğu kimi, əlavə təsirlərin əmələgəlmə tezliyi, əsasən, dozadan-asılı xüsusiyyət daşıyır.

Ayrı-ayrı arzuolunmaz reaksiyaların təsviri

Böyrəklərin və sidik yollarının funksiyasının pozulması

Rozuvastatinlə müalicə qəbul edən xəstələrdə proteinuriya aşkar edilə bilər. Sidikdə zülalın miqdarının dəyişməsi (++ qədər və daha çox miqdarda izlərin olması və ya olmaması) 10-20 mq rozuvastatin qəbul edən xəstələrin 1%-dən azında və 40 mq rozuvastatin qəbul edən xəstələrin təxminən 3%-də müşahidə olunur. Sidikdə zülalın miqdarının əhəmiyyətsiz dərəcədə dəyişməsi 20 mq dozanın qəbulu zamanı qeydə alınıb. Əksər hallarda proteinuriya müalicə prosesində azalır və ya itir, kəskin böyrək xəstəliyinin əmələ gəlməsi və mövcud olanın irəliləməsi demək deyil.

Rozuvastatinin qəbulu fonunda hematuriya müşahidə olunub, klinik tədqiqatların məlumatlarına əsasən onun tezliyi aşağı olub.

Skelet-əzələ sisteminin funksiyasının pozulması

Skelet əzələlərinin funksiyasının pozulması, məsələn, mialgiya, miopatiya (miozit daxil) və nadir hallarda rabdomioliz, ağır böyrək çatışmazlığı ilə və ya onsuz, xəstələrdə rozuvastatinin istənilən dozasının, xüsusilə də, 20 mq-dan çox dozanın qəbulu zamanı qeydə alınıb.

Qan plazmasında kreatinfosfokinazanın (KFK) fəallığının dozadan-asılı artması rozuvastatin qəbul edən az sayda xəstədə müşahidə olunub. Əksər hallarda o, əhəmiyyətsiz, simptomuz və müvəqqətidir. Qan plazmasında KFK-nin fəallığı normanın yuxarı həddini 5 dəfə çox keçərsə, müalicəni dayandırmaq lazımdır.

Qaraciyərin funksiyasının pozulması

Rozuvastatinin qəbulu zamanı, HMQ-KoA-reduktazanın digər inhibitorlarının qəbulu zamanı olduğu kimi, əhəmiyyətsiz sayda xəstədə qan plazmasında “qaraciyər” transaminazaların fəallığının dozadan-asılı artması müşahidə olunur. Əksər hallarda, bu, əhəmiyyətsiz, simptomuz və müvəqqətidir.

HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorlarının bəzilərinin (statinlər) qəbulu zamanı aşağıdakı arzuolunmaz hallar haqqında məlumat verilib: seksual disfunksiya, ağciyərlərin tək-tük interstisial xəstəlikləri, xüsusilə də, preparatların uzunmüddətli qəbulu zamanı (bax: bölmə “Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri”).

Rabdomioliz, böyrəklərin və qaraciyərin (əksərən, “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının artması) funksiyasının ciddi pozulmaları haqqında məlumatların daxilolma tezliyi preparatın 40 mq dozada qəbulu zamanı daha çox olub.

Laboratoriya məlumatları

Nəzarətli klinik tədqiqatlarda qan zərdabında “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının klinik əhəmiyyətli ardıcıl artma tezliyi (ALT və/və ya AST fəallığı NYH-ni 3 və daha artıq dəfə keçib) ezetimibin monoterapiyada qəbulu zamanı (0,5%) və plasebonun qəbulu zamanı (0,3%) müqayisə edilə bilən olub. Kombinə olunmuş müalicənin təhlükəsizliyinin öyrənilməsi zamanı qan zərdabında “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının klinik əhəmiyyətli artma tezliyi ezetimibi statinlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə 1,3% və statini monoterapiyada qəbul edən xəstələrdə 0,4% təşkil edib. Qan zərdabında “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının artması, adətən, simptomuz keçib, xolestazın inkişafı ilə müşayiət olunmayıb və həm müalicə davam edən zaman, həm də preparatın qəbulu dayandırıldıqdan sonra ilkin səviyyəsinə qayıdıb.

Ezetimibin qəbulu ilə aparılan klinik tədqiqatlarda, plasebo qəbul edən 786 xəstədən 1-i ilə (0,1%) müqayisədə, ezetimibi monoterapiyada qəbul edən 1674 xəstədən 4-ündə (0,2%), eləcə də, statini monoterapiyada qəbul edən 929 xəstədən 4-ü (0,4%) ilə müqayisədə, ezetimibi statinlə birlikdə qəbul edən 917 xəstədən 1-ində (0,1%) KFK fəallığının NYH-ni 10 və daha çox dəfə keçməsi haqqında məlumat verilib. Müvafiq nəzarət qrupu (plasebo və ya statin) ilə müqayisədə, ezetimibin qəbulu ilə əlaqəli miopatiya və ya rabdomiolizin inkişaf

tezliyinin artması müşahidə olunmayıb.

Uşaqlar

52 həftəlik klinik tədqiqatda rozuvastatinin qəbulu zamanı KFK-nin fəallığının artması NYH-dən 10 dəfə yuxarı olmasını və fiziki gərginlikdən və ya yüksək fiziki fəallıqdan sonra əzələlərdə simptomların təzahürü, böyüklərlə müqayisədə, uşaqlarda və yeniyetmələrdə daha tez-tez müşahidə olunub. Digər məsələlərdə, uşaqlarda və yeniyetmələrdə rozuvastatinin təhlükəsizlik profili böyüklərdəki ilə bənzər olub.

Ailəvi və ya qeyri-ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyalı uşaqların (6-10 yaş) (n=138) iştirakı ilə aparılan ezetimibin qəbulu ilə bağlı tədqiqatda ALT və/və ya AST fəallığının ardıcıl artması (NYH-dən 3 və daha artıq dəfə çox), plasebo qrupundakı 0% ilə müqayisədə, ezetimib qəbul edən xəstələrin 1,1%-də (n=1) müşahidə olunub. KFK fəallığının NYH-dən 10 və daha artıq dəfə çox artması qeydə alınmayıb. Miopatiya halları haqqında məlumat verilməyib.

Doza həddinin aşılması

Rozuvastatinin doza həddi aşıldığı zaman xüsusi müalicə yoxdur. Doza həddi aşıldığı zaman simptomatik müalicə aparmaq və həyati əhəmiyyətli funksiyaların dəstəklənməsinə istiqamətləndirilmiş tədbirlər görmək tövsiyə olunur. Qaraciyərin funksiyasına və KFK-nin zərərli fəallığına nəzarət etmək lazımdır.

Klinik tədqiqatlarda ezetimibin 14 gün ərzində 15 sağlam könüllüdə gündə 50 mq/gün dozada və ya 56 gün ərzində ilkin hiperxolesterinemiyalı 18 xəstədə gündə 40 mq qəbulu zamanı preparata qarşı yaxşı dözümlülük qeydə alınıb. Ezetimibin siçovul və siçanlarda 5000 mq/kq, itlərdə 3000 mq/kq dozada bir dəfə daxilə yeridilməsi zamanı toksikliyin təzahürü müşahidə olunmayıb.

Bəzi ezetimibin doza həddinin aşılması halları haqqında məlumat verilib ki, onlardan əksəriyyəti arzuolunmaz halların inkişafı ilə müşayiət olunmayıb, onlar əmələ gəldiyi zaman isə arzuolunmaz hallar ciddi olmayıb.

Doza həddi aşıldığı zaman simptomatik müalicə aparmaq və dəstəkləyici tədbir görmək lazımdır.

Buraxılış forması

Örtüklü tabletlər, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg.

10 tablet blisterdə. 3 blister (hərəsində 10 tablet olmaqla) istifadə üçün təlimatla birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlama şəraiti

25°C-dən yuxarı olmayan temperaturda, orijinal qablaşmada saxlayın.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlayın.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra preparatı istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərtləri

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA, d.d., Novo mesto,

Smarjeska c. 6, 8501 Novo Mesto, Slovenia.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.