

DƏRMAN VASİTƏSİNİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

1. KO-ROKSERA örtüklü tabletlər CO-ROXERA

2. TƏRKİBİ

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.

40 mq/10 mq tabletlər: 1 örtüklü tabletin tərkibində 40 mq rozuvastatin (rozuvastatin kalsium şəklində) və 10 mq ezetimib var.

Köməkçi maddələr:

Nüvə: mikrokristallik sellüloza, laktoza, mannitol, A tipli krospovidon, natrium kroskarmelloza, maqnezium stearat, povidon K 30, natrium laurilsulfat, susuz koloidal 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 və 40 mq/10 mq üçün ,

və qara dəmir oksidi boyası (E172) – yalnız 40 mq/10 mq üçün.

3. DƏRMAN FORMASI

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

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

40 mq/10 mq tabletlər: Dairəvi, hər iki tərəfi azca qabarıq, kənarları çəp və bir tərəfində “R5” həkk edilmiş, solğun bozumtul-bənövşəyi rəngdən solğun boz-bənövşəyi rəngə çalan tabletlər.

4. KLİNİK MƏLUMATLAR

4.1. İstifadəsinə göstərişlər

Ürək-damar xəstəliklərinin profilaktikası

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 göstərişdir.

İlkin Hiperxolesterinimiya / Homozigot Ailəvi Hiperkolesterinimiya

Ko-Roksera preparatı rozuvastatin və ezetimibin Ko-Roksera preparatı ilə eyni dozalarda qəbulu fonunda vəziyyətinə adekvat şəkildə nəzarət olunan böyük xəstələrdə əvəzedici müalicə üçün göstərişdir; 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.

4.2. 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.

Müsayiətedici 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 (HIV) 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 müsayiətedici 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.

4.3. 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.

Ko-Roksera 40/10 mq miyopatiya/rabdomiolizin inkişafına meyilli amilləri olan xəstələrdə əks göstərişdir. Belə amillərə aşağıdakılar daxildir:

- orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi <60 ml/dəq);
- hipotireoz;
- şəxsi və ya ailə tarixli irsi əzələ xəstəlikləri;
- başqa HMG-CoA reduktaza inhibitoru və ya fibrat ilə əzələ toksikliyinə əvvəlki tarixi;
- spirtli içkilərdən sui-istifadə;
- plazma səviyyələrində artımın baş verə biləcəyi vəziyyətlər;
- Asiyalı xəstələr;
- fibratların eyni vaxtda istifadəsi

(4.4, 4.5 və 5.2-yə baxın).

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 mənsubiyyət (monqoloid irsi – yaponlar və çinlilər); fibratlar, əyri antikoagulyantlar (varfarin və fluindion daxil) ilə birlikdə qəbul; anamnezində qaraciyər xəstəliyi; sepsis; arterial hipotenzia; geniş cərrahi müdaxilələr; travmalar; ağır metabolik, endokrin və ya elektrolit pozulmalar və ya idarə oluna bilinməyən qıcolmalar.

4.4. 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 proteinurisi 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 zərərli 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 zərərli fəallığı həddi aşdığı zaman (NYH-dən 5 dərəcə yuxarı), 5-7 gündən sonra təkrar analiz götürmək lazımdır. Təkrar analiz nəticələri KFK-nin ilkin yüksək zərərli 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, kliniki monitorinq 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 qayıdırsa, 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-vasitəçi nekrotizan miopatiya (İVNM) halları haqqında çox nadir məlumatlar qeydə alınıb. Kliniki 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, göbələk əleyhinə vasitələr – azol törəmələri, proteaza inhibitorları və makrolid antibiotikləri ilə birlikdə qəbul edən xəstələrdə miozitis və miopatiya hallarının sayının çoxalması haqqında məlumat verilib.

HMQ-KoA-reduktazanın bəzi inhibitorları ilə birlikdə qəbul edildiyi zaman hemofibrozil 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, ölümə 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 elektoril pozulmalar və ya idarə oluna bilməyən qicolmalar) səbəb ola biləcək kəskin vəziyyətdə olan xəstələrə tətbiq etmək olmaz.

Qaraciyər funksiyasına təsiri

Tərkibində HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları olan digər preparatlar kimi, Ko-Roksera prearatını 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 əyarlarının müəyyən olunmasını həyata keçirmək lazımdır. Qan zərdabında “qaraciyər” transaminazlarının fəallığı NYH-dən 3 dəfə çox olarsa, Ko-Roksera prearatının 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 hiperxolesterinemiyalı xəstələrdə Ko-Roksera prearatı ilə müalicənin başlanmasına qədər əsas xəstəliyin müalicəsini aparmaq lazımdır.

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

Etnik xüsusiyyətlər

Məonqoloid irqinin nümayəndələrində aparılan farmakokinetik tədqiqatların gedişatında, 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.

İnterstitial ağciyərlər xəstəliyi

HMQ-KoA-reduktazanın bəzi inhibitorlarının, xüsusilə də, uzun müddət qəbulu zamanı, tək-tük interstitial ağciyərlər xəstəliyi halı haqqında məlumat verilib. Xəstəliyin təzahürləri tənqənəfəslik, qeyri-məhsuldar öskürək və ümumi əhvalın pisləşməsi (zəiflik, çəkinin azalması və qızdırma) ola bilər.

İnterstitial 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 kliniki nəzarətini aparmaq lazımdır.

JUPİTER kliniki 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 prearatı və fenofibratı birlikdə qəbul edən xəstədə öd daşı xəstəliyi şübhəsi olduğu zaman öd kisəsinin tədqiqi və bu müalicənin dayandırılması göstərişdir.

Siklosporin

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

Əyri antikoagulyantlar

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

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

4.5. Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Rozuvastatin

Digər dərman vasitələrinin qəbulunun rozuvastatinə təsiri

Nəqliyyat zülallarının inhibitorları

Rozuvastatin bəzi nəqliyyat zülalları üçün, eləcə də OATP1B1 “qaraciyər” zəbtinin daşıyıcısı və BCRP efflüks daşıyıcısının substratıdır. Bu nəqliyyat 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 aliminyum 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 kliniki əhəmiyyəti öyrənilməyib.

Eritromisin

Rozuvastatin və eritromisinin birlikdə qəbulu rozuvastatinin $AUC_{(0-4)}$ -nün 20 % və C_{max} -in 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 kliniki 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 rozuvastatinin böyrəklər tərəfindən ifraz olunmasına mane ola bilər və bu da rozuvastatin yığılma riskini artırır. Bəzi hallarda tikaqrelor və rozuvastatinin eyni vaxtda istifadəsi böyrək funksiyasının azalmasına, KFK səviyyəsinin artmasına və rabdomiyolizə səbəb olub. Tikaqrelor və rozuvastatinin 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 rozuvastatin dozasının 20 mq-dən çox təyin olunması zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Cədvəl 1. Müşayiətedici müalicənin rozuvastatinin ekspozisiyasına təsiri (AUC göstəriciləri azalan sıra ilə verilib) – nəşr olunmuş kliniki 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	10 mq, birdəfəlik	2,3 dəfə artım

ərzində gündə 1 dəfə		
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 (yükləmə 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% azalma
Baykalin 50 mq 14 gün ərzində gündə 3 dəfə	20 mq birdəfəlik	47% azalma

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

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

AUC = əyri altındakı sahə; OD = gündə bir dəfə; BID = gündə iki dəfə; TID = gündə üç dəfə; QID = gündə dörd dəfə

Aşağıdakı dərmanlar / dərman birləşmələri eyni vaxtda istifadə edildikdə rosuvastatinin AUC-də kliniki 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 mq / 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 / əvəzedici 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 kliniki tədqiqatlar aparılan zaman geniş tətbiq olunub və xəstələr tərəfindən yaxşı dözülmə.

Digər dərman vasitələri

Diqoksin

Rozuvastatinin diqoksinlə kliniki 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

Klinika öncəsi 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 kliniki 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 biomümkünlüyünə təsir göstərmir. Sorulma sürətinin belə azalması kliniki 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 biomümkünlüyü və protromb zamanına əhəmiyyətli təsir göstərməyib. Bununla belə, qeydiyyatdan sonrakı dövrdə ezetimib və farfarin və ya fluindionu birlikdə qəbul edən xəstələrdə BNƏ-nin artması haqqında məlumat əldə edilib. Ezetimib və farfarinin, bu sıradan olan digər kumarin antikoagulyantları və ya fluindionlar birlikdə qəbulu zamanı BNƏ-yə nəzarət etmək lazımdır.

4.6. Fertillik, hamiləlik və laktasiya

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 kliniki 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 kliniki tədqiqatların məlumatları yoxdur. Ezetimib erkək və dişi siçovullarda fertilliyə təsir göstərməyib.

4.7. Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə 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 mümkünliyünü nəzərə almaq lazımdır.

4.8. 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 kliniki tədqiqatlardan seçilib. Rozuvastatinə qarşı arzuolunmaz reaksiyaların profili kliniki 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>	Başağrısı	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	-
	Təngənəfəslik	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
	Örə	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
	Miopoatiya (miozit daxil)	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
	Rabdomioliz	Nadir hallarda	Tezlik məlum deyil

	Artralgiya	Çox nadir hallarda	-
	İmmun-vasitəçi nekrotizan miopatiya	Tezlik məlum deyil	-
	Vəterlərin funksiyasının pozulması, bəzən qırılmaqla ağırlaşır	Tezlik məlum deyil	-
	Kürəkdə ağrı	-	Bəzən
	Əzələ zəifliyi	-	Bəzən
	Əl və ayaqlarda ağrı	-	Bəzən
	Qurd adam sindromu	Nadir hallarda	-
	Əzələ partlaması	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, kliniki 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, simptomusuz 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, simptomusuz və müvəqqətidir.

HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorlarının bəzilərinin (statinlər) qəbulu zamanı aşağıdakı arzuolunmaz hallar haqqında məlumat verilib: seksual disfunksiya, ağ ciyərlərin 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 kliniki tədqiqatlarda qan zərdabında “qaraciyər” transaminazalarının fəallığının kliniki 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 kliniki 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 kliniki 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 kliniki 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.

4.9. Doza həddinin aşılması

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

Kliniki 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 gəlדיyi zaman isə arzuolunmaz hallar ciddi olmayıb.

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

5. FARMAKOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

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

ATC kodu: C10BA06.

5.1. Farmakodinamikası

Rozuvastatin

Təsir mexanizmi

Rozuvastatin HMQ-KoA-reduktazanın, 3-hidroksi-3-metilqlütəril 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 2. İlkin hiperxolesterinemiyalı (Fredrikson üzrə növ IIa və IIb) xəstələrdə dozadan asılı təsir (ilkin 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.

Kliniki təsirlilik və təhlükəsizlik

Rozuvastatin irqi mənsubiyyəti, cinsi və ya yaşından asılı olmayaraq hipertriqliseridemiya və onsuz hiperxolesterinemiyalı böyük xəstələrdə, eləcə də, şəkərli diabet və əlavə 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 müalicəsi 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 əlavə 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 göstərmiş. 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 kliniki tədqiqatın məlumatlarına əsasən 20-40 mq dozada rozuvastatin qəbul etmiş əlavə 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 stiroollarının 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 molekulyar hədəfi nazik bağırsaqda XS və fitosterolların sorulmasına görə məsuliyyət daşıyan nəqliyyat zülallarıdır (Niemann-Pick C1-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 kliniki 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 klinika öncəsi tədqiqat aparılıb. Ezetimib [^{14}C]-xolesterinin sorulmasını inhibə edib və TQ, yağ turşuları, öd turşuları, progesteron, etinilestradiol, yağda əriyən 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 kəskin koronar sindromu olan xəstələrdə ürək-damar hallarının inkişaf riskini azaldır.

Kliniki təsirliliyi və təhlükəsizliyi

Nəzarətli kliniki tədqiqatlarda ezetimib, həm monoterapiyada, həm də statinlərlə birlikdə qəbul zamanı, hiperxolesterinemiyalı xəstələrdə ümumi XS, XS-ASLP, apolipoprotein B (Apo-B) və TQ-nin qatılıqlarını əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb, XS-YSLP-nin qatılığını artırıb.

İlkin hiperxolesterinemiya

İkinci kor plasebo-nəzarətli 8 həftəlik tədqiqatda, statinlərlə monoterapiya qəbul etmiş və XS-ASLP üçün xolesterin üzrə Milli tədris proqramının (NCEP) tövsiyələrinə əsasən məqsədli qiymətə (2,6-4,1 mmol/l [100-160 mq/dl]) çatmamış hiperxolesterinemiyalı 769 xəstə, statinlərlə müalicəyə əlavə olaraq, 10 mq dozada ezetimib və ya plasebo qəbul etməyə başlayıb. Ezetimib qəbul edən xəstələr, 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 zülalın səviyyəsinin medianını müvafiq olaraq 10% və 0% azaldıb.

İlkin hiperxolesterinemiyalı 1719 xəstənin iştirakı ilə aparılan ikinci 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

Kliniki təsirliliyi və təhlükəsizliyi

İlkin hiperxolesterinemiya

İkinci 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 ikinci qəxdə 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 profilini digər komponentlər rozuvastatin/ezetimiblə əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırıb.

5.2. Farmakokinetikası

Rozuvastatin

Sorulma

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

Paylanma

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.

Metabolizm

Məhdud metabolizmə məruz qalır (təxminən 10%). Rozuvastatin P450 sitoxrom sisteminin qeyri-səciyyəvi substradır. Rozuvastatinin metabolizmində iştirak edən əsas izoferment CYP2C9-dür. 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 yarımxaric olma 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.

Xəttilik

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

Ayrı-ayrı xəstə qruplarında farmakokinetikası

Yaş və cins

Böyük xəstələrdə yaş və cins rozuvastatinin farmakokinetikasına kliniki 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 kliniki 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. Kliniki 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 heterozioqot 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

Sorulma

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 biomümkünlüyünü 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 biomümkünlüyünə təsir etmir. Ezetimibi yemək zamanı və ya qidasız qəbul etmək olar.

Paylanma

Ezetimib və ezetimib-qlükuronimid qan plazmasının zülalları ilə, müvafiq olaraq, 99,7% və 88-92% birləşir.

Metabolizm

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 yarımparçalanma 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 əlçatan deyil.

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 kliniki 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.

5.3. Klinikaya qədərki təhlükəsizlik məlumatları

Rozuvastatin

Ənənəvi farmakoloji təhlükəsizliyi, genotoksiklik və potensial kanserogen tədqiqatlar çərçivəsində əldə edilmiş rozuvastatinin klinikayaqədərki məlumatlarına əsasən, insanlar üçün xüsusi risklər müəyyən edilməmişdir. HERG (ürəyə spesifik kalium kanal geni) üzərində təsiri qiymətləndirmək üçün heç bir xüsusi sınaq aparılmamışdır. Aşağıdakılar klinik tədqiqatlarda olmayan, lakin klinik

tədqiqatlardakı kimi dərmanlara məruz qalma səviyyəsində heyvanlarda müşahidə olunan mənfi reaksiyalardır: çoxdəfəli dozalı zəhərlənmə tədqiqatlarında, çox güman ki, rosuvastatinin farmakoloji təsiri ilə qaraciyərdə histopatoloji dəyişiklikləri siçanlarda və siçovullarda və az miqdarda itlərin öd kisəsində müşahidə edilib, amma meymunlarda yox. Bundan əlavə, daha yüksək dozada meymunlarda və itlərdə testikulyar toksiklik müşahidə edilib. Siçovullarda reproduktiv toksikliyin əlamətləri müşahidə edildi - sistemli təsir göstəricisinin terapevtik məruz qalma səviyyəsindən bir neçə dəfə yüksək olduğu ana orqanizminə zəhərli dozalarda döllərin ölçüsü, döllərin çəkisi və nəslin sağqalma göstəriciləri azaldı.

Ezetimib

Uzun müddət istifadəsi olan heyvanlarda ezetimibin toksikliyinə öyrənilməsi ezetimibin toksik təsirinin hədəf orqanlarını aşkar etməmişdir. Dörd həftə ərzində ezetimib qəbul edən itlərdə $\geq 0,03$ mq / kq / gün) öd kisəsi ödündə xolesterol konsentrasiyası 2,5-3,5 dəfə artmışdır. Buna baxmayaraq, 1 il ərzində gündə 300 mq / kq-a qədər ezetimib dozası alan köpəklər üzərində aparılan bir araşdırmada, kolestatin tezliyində və ya qaraciyərdə və öd yollarında başqa dəyişikliklər olmamışdı. Bu məlumatların insanlarla əlaqəsi bilinmir. Ezetimibin terapevtik istifadəsi ilə əlaqəli litogenik risk istisna deyil.

Ezetimib və statinlərin birgə istifadəsinə dair tədqiqatlarda müşahidə olunan zəhərli təsirlər əsasən statinlərlə əlaqəli olan təsirlər idi.

Bəzi zəhərli təsirlər yalnız statinlər ilə müşahidə edilənlərdən daha aydın idi. Bunun səbəbi farmakokinetik və farmakodinamik qarşılıqlı təsirlər zamanı eyni vaxtda istifadədir. Klinik tədqiqatlarda belə bir qarşılıqlı əlaqə müşahidə edilməmişdir. Miyopatiyalar siçovullarda yalnız insanlar üçün terapevtik dozadan bir neçə dəfə çox olan dozalara məruz qaldıqdan sonra meydana gəldi (statinlər üçün AUC səviyyəsindən təxminən 20 dəfə, aktiv metabolitlər üçün AUC səviyyəsindən 500-2000 dəfə çox).

Bir sıra *in vivo* və *in vitro* analizlərdə ezetimib tək və ya statinlərlə birgə istifadə edilərkən genotoksik potensial göstərməmişdir. Ezetimibin uzunmüddətli kanserogenlik testləri mənfi olmuşdur. Ezetimib, erkek və ya diş siçovulların məhsuldarlığına, siçovul və dovşanlarda teratogen təsir göstərməmiş və doğuşdan əvvəl və ya doğuşdan sonra inkişafına təsir göstərməmişdir. Ezetimib 1000 mq / kq / günə doza qəbul edən hamilə siçovullarda və dovşanlarda plasental bəyri keçmişdir. Siçovullarda ezetimib və statinlərin birgə yeridilməsi teratogen deyildir. Hamilə dovşanlarda az sayda skelet deformasiyası müşahidə edilmişdir (döş və quyruq fəqərələrinin birləşməsi, quyruq fəqərələrinin sayında azalma). Ezetimibin lovastatinlə birgə tətbiqi embrioletal effektlərlə nəticələnmişdir.

6. FARMASEVTİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ

6.1. Köməkçi maddələr

Nüvə: 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 və 40 mq/10 mq üçün və qara dəmir oksidi boyası (E172) – yalnız 40 mq/10 mq üçün

6.2. Uyğunsuzluq

Uyğun deyil.

6.3. Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra preparatı istifadə etmək olmaz.

6.4. Saxlanma şəraiti

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

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlayın.

6.5 Buraxılış forması

Örtüklü tabletlər, 10 mq/10 mq, 20 mq/10 mq, 40 mq/10 mq.

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

6.6. Dərman vasitələrinin istifadəsindən və ya onlarla işlədikdən sonra istifadə olunmuş dərman vasitələrinin və ya tullantıların məhv edilməsi

Utilizasiyaya görə xüsusi tələblər yoxdur.

7. QEYDİYYAT VƏSİQƏSİNİN SAHİBİ

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmaryeška cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveniya

8. İSTEHSALÇI

Krka, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

9. QEYDİYYAT VƏSİQƏSİNİN NÖMRƏSİ

DV №

10. İLKİN QEYDİYYATIN TARİXİ

İlkin qeydiyyat tarixi:

11. AZƏRBAYCANDA NÜMAYƏNDƏLİK

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

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