



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА РОКСЕРА® ПЛЮС

Препаратнинг савдо номи: Роксера® Плюс

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): розувастатин/эзетимиб

Дори шакли: плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобиқ билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддалар:

10 мг/10 мг.дан таблеткалар: 10 мг розувастатин (розувастатин кальций шаклида) ва 10 мг эзетимиб;

20 мг/10 мг.дан таблеткалар: 20 мг розувастатин (розувастатин кальций шаклида) ва 10 мг эзетимиб;

40 мг/10 мг.дан таблеткалар: 40 мг розувастатин (розувастатин кальций шаклида) ва 10 мг эзетимиб.

ёрдамчи моддалар:

таблетка ядроси: микрокристалл целлюлоза, лактоза, маннитол, кросповидон тури А, натрий кроскармелозаси, магний стеарати, повидон К30, натрий лаурилсульфати, сувсиз коллоид кремний диоксиди;

қобиғи: лактоза моногидрати, гипромеллоза, титан диоксиди (E171), триацетин, темир (II) сариқ оксиди бўёвчиси (E172) - 10 мг/10 мг доза учун, темир (III) қизил оксиди бўёвчиси (E172) - 20 мг/10 мг ва 40 мг/10 мг дозалари учун, темир (II, III) қора оксиди бўёвчиси (E172) - 40 мг/10 мг доза учун.

Таъриф:

10 мг/10 мг.дан таблеткалар: думалоқ, икки ёқлама бироз қавариқ, оч жигаррангроқ-сарик рангдан оч жигарранг-сарик ранггача, четлари қия ва бир томонига "R2" гравировка туширилган плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

20 мг/10 мг.дан таблеткалар: думалоқ, икки ёқлама бироз қавариқ, оч пушти рангли, четлари қия ва бир томонига "R4" гравировка туширилган таблеткалар.

40 мг/10 мг.дан таблеткалар: думалоқ, икки ёқлама бироз қавариқ, оч кул рангроқ-бинафшарангдан оч кул ранг-бинафшаранггача, четлари қия ва бир томонига "R5" гравировка туширилган плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Мажмуаланган гиполипидемик восита (ГМГ-КоА-редуктаза ингибитори + холестерин сўрилиши ингибитори)

АТХ коди: C10BA06

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Розувастатин

Таъсир механизми

Розувастатин 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А.ни мевалонатга айлантирувчи фермент - холестериннинг ўтмишдоши - ГМГ-КоА-редуктазанинг селектив, рақобатли ингибитори ҳисобланади. Розувастатиннинг таъсир қилишини асосий нишони жигар ҳисобланади, бу холестерин (ХС) даражасини пасайишига ёрдам беради.

Розувастатин тўқималар юзасида ПЗЛПга нисбатан ишғол қилиниши ва катаболизмини ошириб, паст зичликдаги липопротеинларга (ПЗЛП) нисбатан "жигар" рецепторларини сонини кўпайтиради, бу, ўз навбатида, жуда паст зичликдаги липопротеинларнинг

(ЖПЗЛП) синтезининг ингибициясига олиб келади, шу билан ПЗЛП ва ЖПЗЛП нинг умумий миқдорини пасайтиради.

Фармакодинамик таъсирлари

Розувастатин холестерин-паст зичликдаги липопротеинларнинг (ХС-ПЗЛП), умумий ХС, триглицеридларнинг (ТГ) кўтарилган зардобли концентрациясини пасайтиради, холестерин-юқори зичликдаги липопротеинларнинг (ХС-ЮЗЛП) зардобли концентрациясини оширади, ҳамда аполипопротеин В (АпоВ), ХС-ноЮЗЛП, холестерин-жуда паст зичликдаги липопротеинлар (ХС-ЖПЗЛП), ТГ-ЖПЗЛП зардобли концентрациясини пасайтиради ва аполипопротеин А-І (АпоА-І) концентрациясини орттиради (1-жадвалга қаранг), ХС-ПЗЛП/ХС-ЮЗЛП нисбатни, умумий ХС/ХС-ПЗЛП ва ХС-ноПЗЛП/ХС-ПЗЛП ва АпоВ/АпоА-І нисбатни камайтиради.

1-жадвал. Бирламчи гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда дозага боғлиқ самара (Фредриксон бўйича Па ва Пв тур) (дастлабки қийматлар билан таққослаш бўйича ўртача тузатиш киритилган фоизли ўзгариш)

| Доза | Пациентлар сони | ХС-ПЗЛП | Умумий ХС | ХС-ЮЗЛП | ТГ | ХС-ноЮЗЛП | Апо В | Апо А-І |
|---------|-----------------|---------|-----------|---------|-----|-----------|-------|---------|
| Плацебо | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 мг | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 мг | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 мг | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 мг | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Даволаш самараси розувастатин билан даволаш бошлангандан кейин бир ҳафта давомида ривожланади, даволашнинг 2 ҳафтасидан кейин максимал эҳтимолли самарадан 90%га эришади. Максимал даволаш самараси одатда даволашнинг 4-ҳафтада эришилади ва препаратни мунтазам қабул қилишда қўллаб турилади.

Клиник самарадорлик ва хавфсизлик

Розувастатин гипертриглицеридемия билан ёки усиз гиперхолестеринемияси бўлган катта пациентларда, ирқий мансублиги, жинси ва ёшига боғлиқ бўлмаган ҳолда, жумладан қандли диабет ва оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда самаралидир.

III-фаза тадқиқотларининг маълумотларини умумлаштирилган таҳлили натижалари бўйича розувастатин Европа атеросклероз уюшмаси (EAS; 1998) томонидан тавсия этилган мақсадли кўрсаткичларга биноан Па ва Пв турлардаги (ХС-ПЗЛП ўртача дастлабки даражаси - 4,8 ммоль/л) гиперхолестеринемияси бўлган кўпчилик пациентларни даволаш учун самарали эканлиги аниқланган, бунда 10 мг дозада препаратни қабул қилиш фонида пациентларнинг тахминан 80 %и EAS тавсияларига мувофиқ ХС-ПЗЛП холестериннинг (< 3 ммоль/л) мақсадли даражасига эришилган.

Дозани тез титрлаш билан кенг миқёсли тадқиқотда 435та гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентлар розувастатинни 20-80 мг дозада қабул қилган. Препарат барча дозаларда липид алмашув кўрсаткичларига ва мақсадли кўрсаткичларга эришгунга қадар даволашга жуда яхши таъсир кўрсатган. 40 мг суткалик дозагача дозани танлашдан кейин (даволашнинг 12 ҳафтаси), ХС-ПЗЛП даражасини 53%га пасайиши кузатилган. 33% пациентларда 3 ммоль/л.дан паст ХС-ПЗЛП даражасига эришилган.

Дозани тез титрлаш билан очик клиник тадқиқотларнинг маълумотлари бўйича 20-40 мг дозада розувастатинни қабул қилган 42та гомозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда ХС-ПЗЛП даражасининг ўртача пасайиши 22%ни ташкил қилган.

Эзетимиб

Таъсир механизми

Эзетимиб - гипополипидемик дори воситаси, ингичка ичакда ХС сўрилишининг ва баъзи ўсимлик стиролларининг селектив ингибиторидир.

Эзетимиб ичга қабул қилинганида самаралидир. Эзетимибнинг таъсир механизми гипополипидемик воситаларнинг бошқа синфларини таъсир механизмидан фарқланади

(масалан, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (стати́нлар), сафро кислоталарининг секвестрантлари, фибратларнинг ва ўсимлик станоллар). Эзетимибнинг молекуляр нишони ингичка ичакда ХС ва фитостеролларнинг сўрилиши учун жавобгар бўлган транспорт оқсиллар (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1) ҳисобланади.

Эзетимиб ингичка ичакнинг мўйли хошиясида тўпланади ва ичакдан жигарга ХС келиб тушишини пасайтирилишига олиб келиб, ХС сўрилишига тўсқинлик қилади, статинлар эса жигарда холестериннинг синтезини пасайтиради. Ушбу турли хил механизмлар ўзаро тўлдирувчи гипохолестеринемик таъсирни таъминлайди.

2-ҳафталик клиник тадқиқотда гиперхолестеринемияси бўлган 18та пациентларда эзетимиб плацебо билан таққослаш бўйича 54 %га ичакда ХС сўрилишини пасайтирган.

Фармакодинамик таъсирлари

ХС сўрилишини ингибиция қилинишига нисбатан эзетимибнинг селективлигини аниқлаш учун клиникага тадқиқотларнинг серияси ўтказилган эди. Эзетимиб [¹⁴C]-холестериннинг сўрилишини ингибиция қилган ва ТГ, ёғли кислоталар, сафро кислоталар, прогестерон, этинилэстрадиол ва ёғда эрувчи А ва D витаминларнинг сўрилишига таъсир этмаган.

Эпидемиологик тадқиқотларнинг натижалари юрак-қон томир касалланиши ва ўлим даражаси умумий ХС ва ХС-ПЗЛП концентрацияларидан тўғри боғлиқликда ва ХС-ЮЗЛПнинг концентрациясига тескари боғлиқликда бўлиши кўрсатилди.

Эзетимибнинг статинлар билан бир вақтда қўлланилиши юракнинг ишемик касалликлари ва анамнезда ўткир коронар синдроми бўлган пациентларда юрак-қон томири ҳолатларининг ривожланиш хавфини пасайтиради.

Клиник самарадорлик ва хавфсизлик

Назорат қилинувчи клиник тадқиқотларда эзетимиб монодаволашда қандай бўлса, статинлар билан бир вақтда қўлланилишида ҳам худди шундай, аҳамиятли даражада умумий ХС, ХС-ПЗЛП, аполипопротеин В (Апо-В) ва ТГ концентрацияларини пасайтирган, гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда ХС-ЮЗЛП концентрациясини оширган.

Бирламчи гиперхолестеринемия

Икки ожиз плацебо-назорат қилинувчи 8-ҳафталик тадқиқотда статин билан монодаволашни олаётган гиперхолестеринемияси бўлган ва ХС-ПЗЛП учун (2,6-4,1 ммоль/л [100-160 мг/дл]) Миллий холестерин бўйича таълим дастурининг (NCEP) тавсиясига мувофиқ мақсадли қийматларга эришмаган 769та пациентлар статин билан қўшимча даволашга 10 мг дозада эзетимиб ёки плацебо қабул қилишни бошлашган. Эзетимиб қабул қилган пациентлар плацебо қабул қилган пациентлар билан таққослаш бўйича тадқиқотнинг вақт нуқтасида ХС-ПЗЛПнинг мақсадли қийматига тез-тез эришган, мувофиқ тарзда 72% ва 19%. ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайиши аҳамиятли фарқ қилган (мувофиқ тарзда эзетимиб ва плацебо қўллашда 25% ва 4%). Бундан ташқари, эзетимиб статин билан бир вақтда даволашда умумий ХС, апо-В, ТГ даражаларини плацебо билан таққослаш бўйича аҳамиятли пасайтирган ва ХС-ЮЗЛП даражасини оширган. Эзетимиб ва плацебо статин билан даволашга қўшилиш вақтида мувофиқ тарзда 10% ва 0%га С-реактив оқсил даражасини медианасини қисқартирган.

Бирламчи гиперхолестеринемияси бўлган 1719та пациентларнинг иштирокидаги иккита икки ожиз рандомизация қилинган плацебо-назорат қилинувчи 12-ҳафталик тадқиқотда эзетимиб 10 мг дозада умумий ХС (13%), ХС-ПЗЛП (19%), апо-В (14%) ва ТГ (8%)га даражасини аҳамиятли даражада пасайтирган ва плацебо билан таққослаш бўйича ХС-ЮЗЛП (3%) даражасини оширган. Бундан ташқари, эзетимиб қон плазмасида ёғда эрувчан А, D ва E витаминларнинг концентрациясига, протромбин вақтга таъсир кўрсатмаган, ва, бошқа гиполлипидемик препаратлар каби, буйрак усти безининг стероид гормонларини ишлаб чиқарилишини бузмаган.

Розувастатин / эзетимиб

Клиник самарадорлик ва хавфсизлик

Бирламчи гиперхолестеринемия

Иккита икки ожиз рандомизация қилинган плацебо-назорат қилинувчи 6-ҳафталик клиник тадқиқотларда 5-10 мг розувастатин билан бирга 10 мг эзетимибнинг ёки 10-20 мг дан хавфсизлиги ва самарадорлиги баҳоланган. Бирлаштирилган маълумотлар розувастатинга кўшилган эзетимиб холестерин ПЗЛПнинг даражасини 21%га пасайтиришини кўрсатган. Аксинча, 10 мг.га ёки 20 мг.гача розувастатинни икки марта ошириш холестерин ПЗЛП даражасини 5,7%га пасайтирган. Эзетимиб плюс 5 мг розувастатин 10 мг розувастатинга қараганда холестерин ПЗЛПни кўпроқ пасайтирган, ва эзетимиб плюс 10 мг розувастатин 20 мг розувастатинга қараганда холестерин ПЗЛПни кўпроқ пасайтирганга ўхшайди.

Юракнинг ишемик касаллиги хавфи юқори бўлган пациентларда 40 мг розувастатинни 10 мг эзетимибни алоҳида ёки мажмуада қўлланилишининг самарадорлиги ва хавфсизлигини 6-ҳафталик рандомизация қилинган тадқиқоти ўтказилган эди. Розувастатин / эзетимибни фақат бир розувастатиндан кўпроқ қабул қилган пациентларнинг аҳамиятли катта қисми холестерин ПЗЛП АТФ III ўз мақсадларига ва хавфнинг юқори даражаси бўлган пациентлар холестерин ПЗЛП (<70 мг / дл) кўшимча мақсадига эришган. Розувастатин / эзетимиб мажмуаси розувастатин билан таққослаш бўйича холестерин ПЗЛП даражасини аҳамиятли тарзда пасайтирган. Липид / липопротеин профилининг бошқа компонентлари, шунингдек, розувастатин / эзетимиб билан аҳамиятли яхшиланган.

Фармакокинетикаси

Розувастатин

Сўрилиши

Қон плазмасида розувастатинни максимал концентрацияси ичга қабул қилингандан кейин тахминан 5 соат ўтиб эришилади. Мутлоқ биокираолишлиги тахминан 20%ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Устунликда жигарда метаболизмга учрайди, у холестеринни синтез қилувчи ва ХС-ПЗЛПни метаболизмга учратувчи асосий орган ҳисобланади. Розувастатиннинг тақсимланиш ҳажми тахминан 134 л.ни ташкил қилади. Розувастатиннинг тахминан 90%и қон плазмаси оқсиллари, асосан альбумин билан боғланади.

Метаболизми

Чегараланган метаболизмга учрайди (тахминан 10%). Розувастатин Р450 цитохром тизимининг носпецифик субстрати ҳисобланади. Розувастатиннинг метаболизмида иштирок этувчи асосий ихофермент СYP2C9 изоферменти ҳисобланади. СYP2C19, СYP3A4, СYP2D6 изоферментлари паст даражада метаболизмга жалб қилинган. Розувастатиннинг асосий аниқланган метаболитлари N-десметилрозувастатин ва лактонли метаболитлар ҳисобланади.

N-десметилрозувастатин розувастатинга қараганда тахминан 50%дан камроқ фаол, лактонли метаболитлар фармакологик фаол эмас. Плазмали ГМГ-КоА-редуктазининг ингибирланиши бўйича фармакологик фаолликнинг 90%дан ортиғи розувастатин, қолгани - унинг метаболитлари томонидан таъминланади.

Розувастатиннинг тахминан 90%и ичак орқали ахлат билан ўзгармаган кўринишда чиқарилади (шу жумладан сўрилган ва сўрилмаган розувастатин). Қолган қисми буйрақлар орқали чиқарилади. Қон плазмасидан ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) тахминан 19 соатни ташкил қилади (препаратнинг дозаси оширилишида ўзгармайди). Ўртача геометрик плазмали клиренс — 50 л/соат (вариация коэффиценти — 21,7%). ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторлар ҳолатидаги каби, розувастатиннинг «жигар» ишғол қилиниши жараёнига розувастатиннинг «жигар» элиминациясида муҳим рольни бажарувчи холестериннинг ОАТР-С мембран ташувчиси жалб қилинган.

Пропорционаллик

Розувастатин тизимли экспозицияси дозага пропорционал ошиб боради. Фармакокинетик параметрлар кундалик қўллашда ўзгармайди.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳларида фармакокинетикаси

Ёш ва жинс

Катта пациентларда розувастатиннинг фармакокинетикасига жинс ва ёш клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди. Гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган болаларда ва ўсмирларда розувастатиннинг фармакокинетикаси катта кўнгиллардаги фармакокинетикага ўхшашдир.

Этник гуруҳлар

Фармакокинетик тадқиқотлар давомида европоид irqига мансуб бўлган пациентлар билан таққослаш бўйича монголоид irqига мансуб (японлар, хитойликлар, филиппинликлар, вьетнамликлар ва корейслар) пациентларда розувастатиннинг қон плазмасидаги AUC («концентрация-вақт» эгри чизиғи остидаги майдон) медианасининг ва максимал концентрациянинг (C_{max}) тахминан икки марта ортиши кўрсатиб берилган, хинду irqига мансуб вакилларда AUC медианасининг ва C_{max} нинг 1,3 мартага ортиши кўрсатиб ўтилган. Фармакокинетик таҳлил европоид ва негроид irqига мансуб пациентлар орасидаги фармакокинетикада клиник аҳамиятли фарқлар аниқламади.

Буйрак етишмовчилиги

Енгил ёки ўртача даражадаги оғирликда буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда розувастатиннинг ёки N-десметилрозувастатин плазмали концентрация катталиги аҳамиятли ўзгармайди. Ўткир буйрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда (креатинин клиренси [КК] 30 мл/мин.дан кам) розувастатиннинг қон плазмасидаги концентрацияси 3 марта юқори, N-десметилрозувастатин концентрацияси эса соғлом кўнгиллиларга қараганда — 9 марта юқоридир. Гемодиализда бўлган пациентларнинг қон плазмасида розувастатиннинг концентрацияси соғлом кўнгиллиларга қараганда тахминан 50 %га юқоридир.

Жигар етишмовчилиги

Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7 балла ва ундан паст жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда розувастатиннинг тизимли экспозициясининг кўтарилиши аниқланмаган. Чайлд-Пью шкаласи бўйича 8-9 балл жигар етишмовчилиги бўлган икки пациентларда тизимли экспозициянинг, ҳеч бўлмаганда, 2 мартага ортиши кузатилган. Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 балл ва ундан юқори балл жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда розувастатиннинг қўлланилиш тажрибаси мавжуд эмас.

Генетик полиморфизми

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари, шу жумладан розувастатин, OATP1B1 (гепатоцитлар томонидан статионларни ушлаб қолишда иштирок этувчи органик анионларнинг транспорт полипептиди) ва BCRP (эффлюксли транспортер) транспорт оқсиллари билан боғланади. SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC ва ABCG2 (BCRP) с.421AA генотурларини ташувчиларида розувастатиннинг экспозициясининг (AUC), SLCO1B1 с.521TT ва ABCG2 с.421CC генотурларини ташувчилар билан қиёсланганда, мувофиқ тарзда, 1,6 ва 2,4 баробарга ошиши кузатилган. Ўзига хос генетурлаш клиник амалиётда аниқланмаган, бироқ полиморфизмнинг кўрсатилган турлари бўлган пациентларга розувастатинни анча паст суткалик дозада қўллаш тавсия этилган.

Болалар

10-17 ёш ёки 6-17 ёшдаги гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган болаларда (жами 214 пациентлар) розувастатиннинг (таблеткалар дори шаклида) икки фармакокинетик тадқиқотлари маълумотлари бўйича, болалардаги экспозиция катта пациентлардаги экспозициядан пастроқ ёки қиёсланувчи эканлиги аниқланган. Розувастатиннинг экспозицияси 2-йиллик даврдан ортиқ вақт мобайнида дозани ҳисобга олган ҳолда прогноз қилингандир.

Эзетимид

Сўрилиши

Ичга қабул қилингандан кейин эзетимиб тез сўрилади ва фармакологик фаол фенол глюкуронидга (эзетимиб-глюкуронидга) экстенсив конъюгация қилинади. Препаратни ичга қабул қилингандан кейин қон плазмасида эзетимибнинг максимал концентрациясига

(C_{max}) 4-12 соат, глюкуронид-эзетимиб - 1 - 2 соат ўтиб эришилади. Эзетимибнинг мутлок биоэришимлигини аниқлаш имкони йўқ, чунки у инъекциялар учун қўлланилувчи сувли эритгичларнинг ҳеч бирида ҳам эримайди.

Овқат истеъмол қилиниши (ёғнинг паст ёки юқори сақланиши билан) эзетимибнинг биоэришимлигига таъсир қилмайди. Эзетимиб овқатланиш вақтида ёки овқатсиз қабул қилиш мумкин.

Тақсимланиши

Эзетимиб ва эзетимиб-глюкуронид қон плазмаси оқсиллари билан мувофиқ тарзда 99.7% ва 88- 92%га боғланади.

Метаболизми

Эзетимибнинг бирламчи метаболизми кейинчалик сафро билан ажратиб чиқарилиши билан глюкуронид билан конъюгация (II-фаза реакцияси) йўли билан ингичка ичакда ва жигарда содир бўлади. Минимал оксидловчи метаболизм (I-фаза реакцияси) эзетимибнинг трансформациясининг барча босқичларида кузатилади. Препаратнинг асосий ҳосилалари эзетимиб ва эзетимиб-глюкуронид қон плазмасида препаратнинг умумий сақланишидан мувофиқ тарзда 10-20%ни ва 80-90%ни ташкил қилади. Эзетимиб ва эзетимиб-глюкуронид ичак-жигар рециркуляцияси жараёнида қон плазмасидан аста-секин чиқарилади.

Эзетимиб ва эзетимиб-глюкурониднинг ярим парчаланиш даври тахминан 22 соатни ташкил қилади.

Ичга 20 мг эзетимибнинг қабул қилинишидан кейин, қон плазмасида қабул қилинган дозадан 93% умумий эзетимиб аниқланган. Қабул қилинган дозанинг мувофиқ тарзда тахминан 78%и ва 11%и 10 кун давомида ичак ва буйрақлар орқали чиқарилади.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳларида фармакокинетикаси

Болалар

6 ёшдан катта болаларда эзетимибнинг фармакокинетикаси катталардаги фармакокинетикага ўхшашдир. 6 ёшдан кичик болаларда фармакокинетик маълумотлар эришимли эмас.

Кекса ёшдаги пациентлар

65 ёшдан катта пациентларда қон плазмасида умумий эзетимибнинг концентрацияси 18-45 ёшдаги пациентлардагига қараганда тахминан 2 мартага юқорироқдир. Эзетимиб қабул қилаётган кекса ва анча ёш пациентларда ПЗЛП ва хавфсизлик профилининг пасайиш даражаси тахминан бир хилдир. Шунинг учун, кекса ёшдаги пациентлар учун дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар

Енгил жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар учун дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Гарчи умумий эзетимибнинг юқори концентрацияси оқибатлари номаълум бўлсада, ўртача ва оғир (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан юқори) жигар етишмовчилиги бўлган пациентларга Альнексанинг қабул қилиниши тавсия этилмайди.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар

Оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда (КК ≤30 мл/мин) 10 мг эзетимибнинг ичга бир марта қабул қилинишидан кейин, ўртача АUC соғлом пациентлар билан таққослаш бўйича 1.5 мартага ортган. Ушбу натижа клиник аҳамиятли ҳисобланмайди. Сусайган буйрак фаолияти бўлган пациентлар учун дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Жинси

Эзетимибнинг умумий концентрация эркаклардагига қараганда аёлларда тахминан 20%га юқоридир. ПЗЛП-Х ва хавфсизлик профилининг пасайиш даражаси эзетимиб қабул қилаётган эркакларда ва аёлларда тахминан бир хилдир. Шунинг учун, жинсий мансублик дозага тузатиш киритиш учун сабаб ҳисобланмайди.

Қўлланилиши

Юрак-қон томир касалликларини олдини олиш

Роксера® Плюс қайд этилган дозалар мажмуасида қандай бўлса шундай бир хил дозаларда, аммо алоҳида препаратлар кўринишида бир вақтда қабул қилинаётган алоҳида препаратлар билан адекват назорат қилинувчи юракнинг ишемик касаллиги (ЮИК) ва анамнезда ўткир коронар синдроми (ЎКС) бўлган пациентларда ўриндош даволаш сифатида юрак-қон томир касалликлари хавфини пасайтириш учун кўрсатилган.

Бирламчи Гиперхолестеринемия/Гомозигот Оилавий Гиперхолестеринемия

Роксера® Плюс препарати Роксера® Плюс препаратидagi каби худди шундай дозаларда розувастатин ва эзетимибнинг қўлланилиши фонида ҳолатлари адекват назорат қилинувчи катта пациентларни ўриндош даволаш учун; пархезга қўшимча даволаш ва даволашнинг бошқа медикаментоз бўлмаган усуллари сифатида (масалан, жисмоний машқлар, тана вазнини пасайтириш) - бирламчи гиперхолестеринемияни (гетерозигот оилавий ва нооилавий) ёки гомозигот оилавий гиперхолестеринемияни даволашда тайинланган.

Қўллаш усули ва дозалари

Роксера® Плюс препарати билан даволашни бошлагунга қадар, пациент стандарт гипохолестеринемик пархезга риоя қилиши ва унга даволаш вақтида риоя қилишни давом эттириши керак.

Ичга, овқат қабул қилиш вақтига боғлиқ бўлмаган ҳолда сутканинг исталган вақтида қабул қилиниш имкони бор. Роксера® Плюс препаратининг тавсия этилувчи дозаси - суткада 1 таблеткани ташкил қилади.

Роксера® Плюс препарати даволашнинг бошлагич курси учун мос келмайди. Даволаш бошида ёки дозага тузатиш киритиш зарурати ҳосил бўлган ҳолатда розувастатинни ва эзетимибни монопрепаратлар сифатида қўллаш керак, монопрепаратларнинг адекват дозаларини аниқлашдан кейин худди ўша дозаларда розувастатин ва эзетимибни сақловчи қайд этилган мажмуага ўтиш эҳтимоли бор.

Роксера® Плюс препарати билан даволашга ўтишда монопрепаратларнинг доимий дозаларини бир вақтда қабул қилишда пациентнинг ҳолатини адекват назорат қилинишига эришиш зарурдир. Роксера® Плюс препаратининг дозаси ўтиш пайтида қайд этилган мажмуанинг таркибига кирувчи монопрепаратларнинг дозалари билан белгиланиши керак.

Сафро кислоталарининг секвестрантлари билан бир вақтда қўлланилиши

Роксера® Плюс препаратини Сафро кислоталарининг секвестрантларини қабул қилишдан камида 2 соат олдин ёки уларни қабул қилгандан кейин 4 соат ўтиб қабул қилиш керак.

Беморларнинг алоҳида гуруҳлари

Кекса ёшдаги пациентлар

70 ёшдан катта пациентларга розувастатиннинг тавсия этилувчи бошланғич дозаси 5 мг.ни ташкил қилади. Ёшга мувофиқ дозага бошқа тузатиш киритилиши талаб этилмайди.

Буйрақлар фаолиятининг бузилиши

Енгил ва ўртача даражадаги оғирликдаги буйрақлар фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Ўртача даражадаги оғирликдаги буйрақлар фаолияти бузилиши бўлган пациентларда (КК 60 мл/мин.дан кам) розувастатиннинг тавсия этилувчи бошланғич дозаси 5 мг.ни ташкил қилади. Ўртача даражадаги оғирликдаги буйрақ фаолияти бузилиши бўлган пациентларга 40 мг дозада розувастатиннинг қўлланилиши мумкин эмас.

Оғир даражадаги оғирликдаги буйрақлар фаолияти бузилиши бўлган пациентларга (КК 30 мл/мин.дан кам) Роксера® Плюс препаратининг қўлланилиши мумкин эмас.

Жигар фаолиятининг бузилиши

Чайлд-Пью шкаласи бўйича ≤ 7 балл жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда розувастатиннинг тизимли экспозицияси ошмаган. Шу вақтнинг ўзиде, Чайлд-Пью шкаласи бўйича 8-9 балл жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда тизимли

экспозициянинг кўтарилиши кузатилган. Бундай пациентларда буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш керак. Оғир даражадаги жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан ортиқ) розувастатиннинг қўлланилиш тажрибаси мавжуд эмас.

Ўртача (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7-9 балл) ёки оғир (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан ортиқ) даража оғирликдаги жигар фаолиятининг бузилиши бўлган пациентларда Роксера® Плюс препаратининг қўлланилиши тавсия этилмайди.

Роксера® Плюс препаратини фаол фазадаги жигар касалликлари бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Этник гуруҳлар

Монголоид ирқига мансуб бўлган пациентларда розувастатиннинг тизимли экспозициясининг ошиши қайд қилинган. Монголоид ирқига мансуб пациентлар учун розувастатиннинг тавсия этилувчи бошланғич доза 5 мг.ни ташкил қилади, розувастатинни 40 мг дозада қўллаш мумкин эмас.

Генетик полиморфизми

Генетик полиморфизмнинг маълум турлари розувастатиннинг экспозициясини ортишига олиб келиши мумкин («Фармакокинетикаси» бўлимига қаранг). Полиморфизмнинг шундай турлари аниқланган пациентларга розувастатиннинг анча паст суткалик дозаларни қўлланилиши тавсия этилади.

Миотоксик асоратларга мойил пациентлар

Миопатия ривожланишга мойилиги бўлган пациентлар учун розувастатиннинг тавсия этилувчи бошланғич дозаси 5 мг.ни ташкил қилади. 40 мг доза бундай пациентлардан баъзи бирларига қўллаш мумкин эмас.

Ҳамроҳликдаги даволаш

Розувастатин баъзи транспорт оқсиллар (хусусан, OATP1B1 ва BCRP билан) билан боғланади. Розувастатинни транспорт оқсиллари билан ўзаро таъсир ҳисобига қон плазмасида розувастатиннинг концентрациясини оширувчи дори препаратлари (циклоспорин, одам иммунтанқислиги вируси (ОИТВ) протезасининг баъзи ингибиторлари каби, жумладан, ритонавирнинг атазанавир, лопинавир ва/ёки типранавир билан мажмуаси) миопатия ривожланиши хавфини ошириш мумкин (жумладан, рабдомиолиз). Бундай вазиятларда муқобил даволашни қўллаш ёки розувастатиннинг қўлланилишини вақтинчалик тўхтатиш имконини баҳолаш керак. Юқорида кўрсатиб ўтилган препаратларни қўллаш зарурати туғилганда, розувастатин билан ҳамроҳлик қилувчи даволашнинг фойда ва хавф нисбатини баҳолаш ва унинг дозасига тузатиш киритиш имкониятини кўриб чиқиш керак.

Болалар

18 ёшдан кичик болаларда Роксера® Плюс препаратининг қўлланилиши хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Роксера® Плюс препарати 18 ёшдан кичик пациентларда қўлланилиши тавсия этилмайди.

Ножўя таъсирлари

Розувастатинни қўллашда кузатиладиган ножўя реакциялар, одатда, аҳамиятсиз акс этган ва ихтиёрий тарзда ўтиб кетади. Розувастатинни қабул қилган пациентларнинг 4%дан камми ножўя реакциялар ривожланиши сабаби бўйича назорат қилинувчи клиник тадқиқотлардан муддатидан аввал чиқиб кетган. Розувастатинга ножўя реакцияларнинг профили клиник тадқиқотларнинг ва рўйхатдан ўтишдан кейинги қўлланилишнинг катта тажрибаси маълумотлари асосида тақдим этилган.

Ножўя реакциялар плацебо (n = 1159) қабул қилишда шунга ўхшаш тез-тезликдан ошувчи тез-тезлик билан монодаволашда (n = 2396) эзетимибни қабул қилишда, ёки монодаволашда (n = 9361) статинни қабул қилишда шунга ўхшаш частотадан ошувчи тез-тезлик билан статин билан (n = 11308) эзетимибнинг бир вақтда қабул қилинишида кузатилган. Эзетимибга рўйхатдан ўтказишдан кейинги ножўя реакциялар эзетимибни

монодаволашда ёки статин билан бир вақтда қўлланилиши бўйича ҳисоботларнинг маълумотлари бўйича тақдим этилган.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан тавсия этилаётган ножўя самараларнинг ривожланиш тез-тезлигининг таснифланиши: жуда тез-тез $\geq 1/10$, тез-тез $\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача, тез-тез эмас $\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача, кам ҳолларда $\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача, жуда кам ҳолларда $< 1/10000$, тез-тезлиги номаълум - мавжуд бўлган маълумотлар асосида баҳоланиши мумкин эмас.

| MedDRA Аъзолар тизими синфи | Ножўя таъсирлари | Учрашиш тез-тезлиги | |
|---|---|----------------------|----------------------|
| | | Розувастатин | Эзетимиб |
| Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар | Тромбоцитопения | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| Иммун тизими томонидан бузилишлар | Юқори сезувчанлик реакциялар, жумладан ангионевротик шиш | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| Эндокрин тизими томонидан бузилишлар | 2-турдаги қандли диабет ¹ | Тез-тез | - |
| Руҳиятнинг бузилиши | Депрессия | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум |
| Нерв тизими томонидан бузилишлар | Бош оғриғи | Тез-тез | Тез-тез |
| | Бош айланиши | Тез-тез | Тез-тезлиги номаълум |
| | Полинейропатия | Жуда кам ҳолларда | - |
| | Хотиранинг йўқотилиши | Жуда кам ҳолларда | - |
| | Периферик нейропатия | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Уйқунинг бузилиши (жумладан, уйқусизлик ва даҳшатли туш кўришлар) | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Парестезия | - | Тез-тез эмас |
| Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси аъзолари ва средостения томонидан бузилишлар | Йўтал | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Нафас сиқиши | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тезлиги номаълум |
| Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишлар | Қабзият | Тез-тез | Тез-тезлиги номаълум |
| | Кўнгил айланиши | Тез-тез | - |
| | Қориндаги оғриқ | Тез-тез | - |
| | Панкреатит | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| | Диарея | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасининг қуруқлиги | - | Тез-тез эмас |
| | Гастрит | - | Тез-тез эмас |
| Жигар ва сафро чиқариш йўллари томонидан | "Жигар" трансаминазаларининг фаоллигини ошиши | Кам ҳолларда | - |

| | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|
| <i>бузилишлар</i> | Сариқ касал | Кам ҳолларда | - |
| | Гепатит | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| | Сафро-тош касаллиги | - | Тез-тезлиги номаълум |
| | Холецистит | - | Тез-тезлиги номаълум |
| <i>Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар</i> | Қичишиш | Тез-тез эмас | Тез-тез эмас |
| | Тошма | Тез-тез эмас | Тез-тез эмас |
| | Эшакеми | Тез-тез эмас | Тез-тез эмас |
| | Стивенс-Джонсон синдроми | Номаълум | - |
| | Мультишаклли эритема | - | Тез-тезлиги номаълум |
| <i>Скелет-мушак ва уловчи тўқималар томонидан бузилишлар</i> | Миалгия | Тез-тез | Тез-тез |
| | Миопатия (жумладан миозит) | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| | Рабдомиолиз | Кам ҳолларда | Тез-тезлиги номаълум |
| | Артралгия | Жуда кам ҳолларда | - |
| | Иммунифодаланган некротизация қилувчи миопатия | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Пайлар томонидан, баъзида узилиш билан асоратлашган бузилишлар | Тез-тезлиги номаълум | - |
| | Белдаги оғриқ | - | Тез-тез эмас |
| | Мушаклар ҳолсизлиги | - | Тез-тез эмас |
| | Оёқ-қўллардаги оғриқ | - | Тез-тез эмас |
| | Югурукли синдром | Кам ҳолларда | - |
| Мушакларнинг узилиши | Кам ҳолларда | - | |
| <i>Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар</i> | Гематурия | Жуда кам ҳолларда | - |
| <i>Жинсий аъзолар ва сут безлари томонидан бузилишлар</i> | Гинекомастия | Жуда кам ҳолларда | - |
| <i>Киритилиш жойида умумий бузилишлар ва нуқсонлар</i> | Астения | Тез-тез | Тез-тез эмас |
| | Шиш | Тез-тезлиги номаълум | Тез-тез эмас |
| <i>Лаборатор ва инструментал маълумотлар</i> | Аланинаминотрансфераза (АЛТ) ва/ёки аспаргатаминотрансфераза (АСТ) фаоллигини ошиши | - | Тез-тез |

¹ Учрашлик тез-тезлиги хавф омилларининг мавжудлигига боғлиқ бўлади (оч қоринга қонда глюкозанинг концентрацияси $\geq 5,6$ ммоль/л, тана вазни индекси (ТВИ) > 30 кг/м²,

қон плазмасида триглицеридлар концентрациясининг ортиши, анамнезда артериал гипертензиянинг мавжудлиги).

ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини қўллашдаги каби, ножўя самараларнинг пайдо бўлиш тез-тезлиги, асосан, зозага боғлиқ характерга эгадир.

Алоҳида ножўя таъсирлар тавсифи

Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Розувастатин билан даволашни олаётган пациентларда протеинурия аниқланиши мумкин. Сийдикда оксил миқдорининг ўзгариши (мавжуд бўлмаслик ёки изли миқдорлардан ++ ёки юқориқоғача) 10-20 мг розувастатинни қабул қилувчи пациентларнинг 1%дан камида ва 40 мг розувастатинни қабул қилувчи пациентларнинг тахминан 3%да кузатилади. Сийдикда оксилнинг миқдорини аҳамиятсиз ўзгариши 20 мг доза қабул қилинишида кузатилган. Кўпчилик ҳолатларда протеинурия даволаш жараёнида камайган ёки ғойиб бўлган ва буйракларнинг мавжуд бўлган касалликларининг ўткирлигини вужудга келишини ёки ривожланишини англамайди.

Розувастатинни қўллаш фонида гематурия кузатилган, клиник тадқиқотларнинг маълумотлари бўйича унинг тез-тезлиги паст эди.

Скелет мускулатура томонидан бузилишлар

Скелет мушаклар томонидан бузилишлар, масалан, миалгия, миопатия (жумладан миозит) ва кам учрайдиган ҳолатларда ўткир буйрак етишмовчилиги мавжудлиги ёки усиз бўлган рабдомиолиз, розувастатинни исталган дозаларини қўллашда, айниқса 20 мг.дан ортиқ дозаларнинг қўлланилишида пациентларда қайд этилган эди.

Қон плазмасида креатинфосфокиназанинг (КФК) фаоллигини дозага боғлиқ ортиши розувастатинни қабул қилган пациентларнинг кўп бўлмаган сонидан кузатилган. Кўпчилик ҳолатларда у аҳамиятсиз, симптомларсиз ва вақтинчалик ҳисобланган. Меъёрнинг тепа чагарасидан 5 мартадан юқорига қон плазмасида КФК фаоллигининг ортиши ҳолатида даволашни тўхтатиш керак.

Жигар томонидан бузилишлар

ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини қўллашдаги каби, розувастатинни қўллаш вақтида пациентларнинг катта бўлмаган сонидан қон плазмасида «жигар» трансаминазаларининг фаоллиги дозага боғлиқ ҳолда ортиши кузатилган. Кўпчилик ҳолатларда у аҳамиятсиз, симптомсиз ва вақтинчаликдир.

ГМГ-КоА-редуктазанинг баъзи ингибиторларини (стати́нларни) қўллашда қуйидаги ножўя реакциялар ҳақида хабар берилган: жинсий фаолиятнинг бузилиши, ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг яқка ҳолатлари, айниқса, препаратларнинг узок муддат қўлланилишида («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

Рабдомиолиз, буйраклар ва жигар томонидан жиддий бузилиши (кўпинча «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини ортиши) ҳолатлари ҳақидаги хабарларнинг тез-тезлиги 40 мг дозада препаратни қабул қилишда кўпроқ бўлган эди.

Лаборатор маълумотлар

Назорат қилинувчи клиник тадқиқотларда қон зардобидида «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини кетма-кет клиник аҳамиятли тез-тезлиги (МЮЧдан 3 ва ундан ортиқ мартага ортиб кетувчи АЛТ ва/ёки АСТ фаоллиги) монодаволашда эзетимибнинг қўлланилишида (0,5 %) ва плацебо қабул қилишда (0,3 %) қиёсланувчи бўлган эди. Мажмуаланган даволашнинг хавфсизлигини ўрганишда қон зардобидида «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини клиник аҳамиятли ортиши статин билан бир вақтда эзетимибни қабул қилган пациентларда 1,3 %ни ва монодаволашда статинни қабул қилган пациентларнинг 0,4 %ни ташкил қилган. Қон зардобидида «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини ортиши, одатда, симптомларсиз оқиб ўтган, холестаз ривожланиши билан кузатилмаган ва даволашни давом эттиришда қандай бўлса, препаратни бекор қилишда ҳам худди шундай ўзининг дастлабки даражасига қайтган.

Эзетимибни қўллаш билан клиник тадқиқотларда МЮЧдан 10 ва ундан юқорига КФК фаоллигини ортиши ҳақида плацебо қабул қилган 786 (0,1 %) пациентларнинг 1 таси билан

таққослаш бўйича монодаволашда эзетимиб қабул қилган 1674 (0,2 %) пациентларнинг 4 тасида, ва монодаволашни статинлар билан қабул қилган 929 (0,4 %) пациентларнинг 4таси билан таққослаш бўйича статинлар билан бир вақтда эзетимибни қабул қилган 917 (0,1 %) пациентларнинг 1тасида хабар қилинган. Мувофиқ назорат гуруҳи (плацебо ёки статин) билан таққослаш бўйича эзетимибни қўллаш билан боғлиқ бўлган миопатия ёки рабдомиолизнинг ривожланиш тез-тезлигини ортиши кузатилмаган.

Болалар

52-ҳафталик клиник тадқиқотда КФК фаоллигини МЮЧдан 10 марта ортиққа кўтарилиши ва розувастатинни қўллашда жисмоний юклама ёки юқори жисмоний фаолликдан кейин мушаклар томонидан симптомларнинг пайдо бўлиши катталар билан таққослаш бўйича тез-тез болаларда ва ўсмирларда кузатилган. Бошқа ҳолларда розувастатиннинг хавфсизлик профили болаларда ва ўсмирларда катталардаги каби ўхшаш бўлган.

Гетерозигот оилавий ёки нооилавий гиперхолестеринемияси (n = 138) бўлган болалар (6-10 ёш) иштирокида эзетимибни қўллаш тадқиқотида АЛТ ва/ёки АСТ фаоллигини кетма-кет ортиши (МЮЧдан 3 ва ундан ортиқ) плацебо гуруҳида 0 % билан таққослаш бўйича эзетимиб қабул қилган пациентларнинг (n = 1) 1, 1%да кузатилган. МЮЧдан 10 ва ундан ортиғига КФК фаоллигини ортиши қайд этилмаган. Миопатия ҳолатлари ҳақида хабар берилмаган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- «Таркиби» бўлимида кўрсатилган таъсир этувчи моддаларга ёки ёрдамчи моддаларнинг бирон бирига юқори сезувчанлик.
- Фаол фазадаги жигар касалликлари (жумладан, меъёрнинг юқори чегараси (МЮЧ) билан таққослаш бўйича 3 мартадан ортиққа «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини турғун ортиши ва қон зардобиди «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини ортиши).
- Оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 30 мл/мин.дан кам).
- Миопатия.
- Циклоспоринни бир вақтда қабул қилиш.
- Ҳомиладорлик, эмизиш даври, контрацепциянинг адекват усулларини қўлламайдиган бола туғиш ёшидаги аёлларда қўлланилиши.
- Лактоза кўтараолмаслиги, лактаза танқислиги, глюкоза-галактоза мальабсорбцияси синдроми.
- 18 ёшгача қўллаш мумкин эмас.

Роксера® Плюс препарати 40 мг + 10 мг дозада қуйидаги каби миопатия/рабдомиолиз ривожланиш хавфи омиллари бўлган пациентларда қўлланилиши мумкин эмас:

- ўргача даража оғирликдаги буйрак етишмовчилиги (КК 60 мл/мин.дан кам);
- гипотиреоз;
- анамнезда (жумладан, оилавий анамнезда) мушакларнинг касалликлари;
- ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторларини ёки анамнезда фибратларнинг қўлланилишидаги миотоксиклик;
- меъёридан ортиқ алкогольни истеъмол қилиш;
- қон плазмасида розувастатиннинг концентрациясини ортишига олиб келиши мумкин бўлган ҳолатлар;
- фибратларни бир вақтда қўллаш;
- монголоид ирқига мансуб пациентлар.

Эҳтиёткорлик билан

Миопатия/рабдомиолиз ривожланиш хавфининг мавжудлиги — буйрак етишмовчилиги, гипотиреоз, анамнезда мушакларнинг наслий касалликлари (жумладан, оилавий) ва ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторларини ёки фибратларни қўллашда мушаклар токсиклигининг аввалги анамнези. меъёридан ортиқ алкогольни истеъмол қилиш; 65 ёшдан катталар; розувастатиннинг плазмали концентрациясини ортиши қайд этилган

ҳолатлар; ирқий мансублик (монголоид ирқи — японлар ва хитойликлар); фибратлар, билвосита антикоагулянтлар (жумладан варфарин ва флуиндион) билан бир вақтда қўлланилиши; анамнезда жигар касаллиги; сепсис; артериал гипотензия; кенг миқёсдаги жарроҳлик аралашувлари; жароҳатлар; оғир метаболик, эндокрин ёки электролит бузилишлар ёки назорат қилинмайдиган тиришишлар.

40 мг + 10 дозада Роксера® Плюс препаратини енгил даража оғирликдаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда (КК 60 мл/мин.дан ортиқ) эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. анамнезда жигар касалликлари бўлган 65 ёшдан катталар; сепсис; артериал гипотензия; кенг миқёсдаги жарроҳлик аралашувлари, жароҳатлар; оғир метаболик, эндокрин ёки электролит бузилишлари ёки назорат қилинмайдиган тиришишлар.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Розувастатин

Бошқа препаратларнинг қўлланилишининг розувастатинга таъсири

Транспорт оксилларнинг ингибиторлари

Розувастатин баъзи транспорт оксиллар, жумладан OATP1B1 «жигар» ишғоли транспортери ва BCRP эффлюкс транспортер учун субстрат ҳисобланади. Ушбу транспорт оксилларнинг ингибитори ҳисобланувчи препаратларнинг бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида розувастатиннинг концентрациясини ортиши ва миопатиянинг ривожланиш хавфини ортиши билан кузатиб борилиши мумкин («Қўллаш усули ва дозалар», «Махсус кўрсатмалар» бўлимларга ва 4-жадвалга қаранг).

Циклоспорин

Розувастатин ва циклоспоринни бир вақтда қўллашда розувастатиннинг AUC₀₋₂₄ соғлом кўнгиллиларда кузатиладиган қийматдан ўртача 7 мартага юқорироқдир. Розувастатин билан бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида циклоспориннинг концентрациясига таъсир этмайди. Циклоспоринни қабул қилаётган пациентларга розувастатиннинг қўлланилиши мумкин эмас («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимига қаранг). Розувастатинни ва протеаза ингибиторларини баъзи мажмуаларини бир вақтда қўлланилиши фақат розувастатиннинг экспозициясини кутилаётган ортиши асосида розувастатиннинг дозасига синчков тузатиш киритилгандан кейин эҳтимоли бор («Қўллаш усули ва дозалар», «Махсус кўрсатмалар» бўлимларига ва 4-жадвалга қаранг).

Протеаза ингибиторлари

Ўзаро таъсирнинг аниқ механизми аниқланмаганлигига қарамадан, протеаза ингибиторларининг бир вақтда қўлланилиши розувастатиннинг экспозициясини аҳамиятли ошириши мумкин (4-жадвалга қаранг). Соғлом кўнгиллиларда 10 мг розувастатинни ва протеазанинг икки ингибиторлари мажмуасини (300 мг атаназавир/100 мг ритонавир) бир вақтда қўлланилиши розувастатиннинг бараварлаштирилган AUC_(0-24 соат) ва C_{max} мувофиқ тарзда 3 ва 7 мартага ортиши билан кузатилади. Розувастатинни ва протеаза ингибиторларини баъзи мажмуаларини бир вақтда қўлланилиши фақат розувастатиннинг экспозициясини кутилаётган ортиши асосида унинг дозасига синчков тузатиш киритилгандан кейин эҳтимоли бор («Қўллаш усули ва дозалар», «Махсус кўрсатмалар» бўлимларига ва 4-жадвалга қаранг).

Гемфиброзил ва бошқа гиполлипидемик воситалар

Розувастатин ва гемфиброзилнинг бир вақтда қўлланилиши 2 мартага қон плазмасида розувастатиннинг C_{max} ва AUC₀₋₂₄ни ортишига олиб келади («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг). Ўзига хос ўзаро таъсир бўйича маълумотларга таянган ҳолда, фенофибрат билан фармакокинетик аҳамиятли ўзаро таъсирлар кутилмайди, ammo фармакодинамик ўзаро таъсирлар эҳтимоли мавжуддир. Гемфиброзил, фенофибрат, бошқа фибратлар, ҳамда липид сақловчи дозаларда никотин кислотаси (1 г/суткадан ортиқ) ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари билан бир вақтда қўллашда миопатиянинг вужудга келиш хавфини оширган, эҳтимол, улар монодаволашда қўллаш вақтида миопатияни чақиритиши мумкинлиги муносабати билан. Бундай пациентларда даволаш 5 мг дозадан бошланиши

керак. Фибратларнинг ва 40 мг суткалик дозада розувастатиннинг бир вақтда қўлланилиши мумкин эмас («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар», "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Антацидлар

Розувастатинни ва алюминий ва магний гидроксидини сақловчи антацидларнинг бир вақтда қўлланилиши тахминан 50 %га розувастатиннинг плазмали концентрациясини пасайишига олиб келади. Агар антацидлар розувастатин қабул қилингандан кейин 2 соат ўтиб қўлланилган бўлса, ушбу самара кучсизроқ кўринишга эгадир. Шунга ўхшаш ўзаро таъсирнинг клиник аҳамияти ўрганилмаган.

Эритромицин

Розувастатин ва эритромициннинг бир вақтда қўлланилиши розувастатиннинг АУСини_(0-t) 20 %га ва унинг C_{max} ини 30 %га пасайтиришга олиб келади. Шунга ўхшаш ўзаро таъсир эритромицинни қўллаш билан чақирилувчи ичак моторикасининг кучайтирилиши натижасида вужудга келиши мумкин.

P450 цитохром тизими изоферментлари

In vivo ва *in vitro* шароитларида ўтказилувчи тадқиқотларнинг натижалари, розувастатин P450 цитохром тизимининг изоферментларининг на ингибитори, на индуктори ҳисобланмаслигини кўрсатди. Бундан ташқари, розувастатин изоферментларнинг ушбу тизими учун кучсиз субстрат ҳисобланади. Шунинг учун, розувастатиннинг бошқа дори воситалари билан P450 цитохром тизими изоферментлари иштирокида метаболизм даражасида ўзаро таъсири кутилмайди.

Розувастатин ва флуконазол (CYP2C9 ва CYP3A4 изоферментлари ингибитори) ва кетоназол (CYP2A6 ва CYP3A4 изоферментлари ингибитори) орасида клиник аҳамиятга эга бўлган ўзаро таъсирлар қайд этилмаган.

Розувастатин дозасига тузатиш киритилишини талаб этувчи дори воситалари билан ўзаро таъсирлар (4-жадвалга қаранг)

Розувастатин дозасини розувастатиннинг экспозициясини оширувчи дори воситалар билан унинг бир вақтда қўлланилиши заруратида тузатиш киритиш керак. Агар экспозиция 2 марта ва ундан ортиғига оширилиши кузатилаётган бўлса, розувастатиннинг бошланғич дозаси кунига 1 марта 5 мг.ни ташкил қилиши керак.

Шунингдек, розувастатиннинг кутилаётган экспозицияси розувастатин билан ўзаро таъсирга киришувчи дори воситаларининг бир вақтда тайинланишсиз қабул қилинаётган 40 мг доза учун бундайдан ошмаслиги учун розувастатиннинг кунлик максимал дозасига тузатиш киритиш керак. Масалан, гемфиброзил билан бир вақтда қўлланилишида розувастатиннинг максимал кунлик дозаси 20 мг.ни (экспозициянинг ошиши 1,9 марта), ритонавир/атазанавир билан - 10 мг.ни (экспозициянинг ошиши 3,1 марта) ташкил қилади.

4-жадвал. Розувастатиннинг экспозициясига ҳамроҳлик қилувчи даволашнинг таъсири (AUC кўрсаткичлари камайиб бориш тартибида келтирилган) - нашр қилинган клиник тадқиқотлар натижалари

| Ҳамроҳликдаги даволаш тартиби | Розувастатинни қабул қилиш тартиби | Розувастатиннинг АУСни ўзгариши |
|---|---|--|
| Циклоспорин 75-200 мг суткада 2 марта, 6 ой | 10 мг суткада 1 марта, 10 кун | 7,1 мартага ошириш |
| Регорафениб 160 мг суткада 1 марта, 14 кун | 5 мг бир марта | 3,8 мартага ошириш |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг суткада 1 марта, 8 кун | 10 мг бир марта | 3,1 мартага ошириш |

| | | |
|--|------------------------------|--------------------|
| Симепривир 150 мг суткада 1 марта | 10 мг бир марта | 2,8 мартага ошириш |
| Велпатасвир 100 мг, суткада 1 марта | 10 мг, бир марта | 2,7 мартага ошириш |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг /Ритонавир 100 мг суткада 1 марта/дасабувир 400 мг, суткада 2 марта, 14 кун | 5 мг, бир марта | 2,6 мартага ошириш |
| Гразопревир 200 мг/элбасвир 50мг, суткада 1 марта, 11 кун | 10 мг, бир марта | 2,3 мартага ошириш |
| Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, суткада 1 марта, 7 кун | 5 мг суткада 1 марта, 7 кун | 2,2 мартага ошириш |
| Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 17 кун | 20 мг суткада 1 марта, 7 кун | 2,1 мартага ошириш |
| Клопидогрел 300 мг (юкланма доза), кейин 24 соат ўтиб 75 мг | 20 мг бир марта | 2 мартага ошириш |
| Гемфиброзил 600 мг суткада 2 марта, 7 кун | 80 мг бир марта | 1,9 мартага ошириш |
| Элтромбопаг 75 мг суткада 1 марта, 10 кун | 10 мг бир марта | 1,6 мартага ошириш |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 7 кун | 10 мг суткада 1 марта, 7 кун | 1,5 мартага ошириш |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг суткада 2 марта, 11 кун | 10 мг бир марта | 1,4 мартага ошириш |
| Дронедарон 400 мг суткада 2 марта | Маълумотлар мавжуд эмас | 1,4 мартага ошириш |
| Итраконазол 200 мг суткада 1 марта, 5 кун | 10 мг ёки 80 мг бир марта | 1,4 мартага ошириш |
| Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 8 кун | 10 мг бир марта | Ўзгаришсиз |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 кун | 40 мг, 7 кун | Ўзгаришсиз |
| Силимарин 140 мг суткада 3 марта, 5 кун | 10 мг бир марта | Ўзгаришсиз |
| Фенофибрат 67 мг суткада 3 марта, 7 кун | 10 мг, 7 кун | Ўзгаришсиз |
| Рифампицин 450 мг суткада 1 марта, 7 кун | 20 мг бир марта | Ўзгаришсиз |
| Кетоконазол 200 мг суткада 2 марта, 7 кун | 80 мг бир марта | Ўзгаришсиз |

| | | |
|---|-----------------|---------------|
| Флуконазол 200 мг суткада 1 марта, 11 кун | 80 мг бир марта | Ўзгаришсиз |
| Эритромицин 500 мг суткада 4 марта, 7 кун | 80 мг бир марта | 28%га пасайиш |
| Байкалин 50 мг суткада 3 марта, 14 кун | 20 мг бир марта | 47%га пасайиш |

*Розувастатин қўлланилишининг бошқа препаратларга таъсири
К витамини антагонистлари*

ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторларини қўллаш ҳолатидаги каби, розувастатин билан даволашни бошлаш ёки унинг дозасини К витамини антагонистларини (масалан, варфарин ёки кумарин қаторининг антикоагулянтлари) бир вақтда қабул қилаётган пациентларда оширилиши, халқаро меъёрлаштирилган муносабатнинг (ХММ) ортишига олиб келиши мумкин. Розувастатинни бекор қилиш ёки унинг дозасини пасайтириш ХММнинг пасайишига олиб келиши мумкин. Бундай ҳолатларда ХММ назорати тавсия этилади.

Ичга қабул қилиш учун контрацептивлар/ўриндош гормонал даволаш (ЎГД)

Розувастатинни ва ичга қабул қилиш учун контрацептивларнинг бир вақтда қўлланилиши этинилэстрадиол ва норгестрелнинг АУСни мувофиқ тарзда 26 %га ва 34 %га оширади. Қон плазмасида концентрациянинг бундай ортиши гормонал контрацептивларни дозасини танлашда эътиборга олиниши керак.

Розувастатинни ва ЎГДни бир вақтда қўллаш бўйича фармакокинетик маълумотлар мавжуд эмас, ҳолбуки, ушбу мажмуани қўллашда ҳам шунга ўхшаш самарани истисно қилиш мумкин эмас. Бироқ, шунга ўхшаш мажмуа клиник тадқиқотлар ўтказилиш вақтида кенг қўлланилган ва пациентлар томонидан яхши кўтараолинган.

Бошқа дори воситалари

Дигоксин

Розувастатиннинг дигоксин билан клиник аҳамиятли ўзаро таъсири кутилмайди.

Фузидин кислотаси

Миопатия, жумладан рабдомиолизнинг ривожланиш хавфи тизимли таъсир этувчи фузидли кислотанинг ва статинларнинг бир вақтда қўлланилишида кўтарилиши мумкин. Ушбу ўзаро таъсирнинг (фармакодинамик, фармакокинетик ёки иккала вариант) механизми аниқланмаган. Ушбу мажмуани қабул қилаётган пациентларда рабдомиолиз (жумладан ўлим оқибати билан) ҳақидаги хабарлар олинган.

Бир вақтда қўллаш зарурати мавжуд бўлганида фузидли кислота билан даволаш даврига розувастатиннинг қабул қилинишини бекор қилиш керак («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

Болалар

Розувастатиннинг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар фақат катталар иштирокида ўтказилган. Болаларда ўзаро таъсирнинг даражаси номаълум.

Эзетимиб

Клиникагача тадқиқотларда эзетимиб дори воситаларининг метаболизмида иштирок этувчи Р450 цитохром тизимининг изоферментларини индукция қилмайди. Эзетимиб ва СYP1A2, СYP2D6, СYP2C8, СYP2C9 ва СYP3A4 изоферментлари ёки N-ацетилтрансфераза томонидан метаболизация қилинувчи дори воситалар ўртасида клиник аҳамиятли ўзаро таъсирлар кузатилмаган.

Бир вақтда қўллашда эзетимиб дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорал контрацептивлар (этинилэстрадиол ва левоноргестрел), глипизид, толбутамид ва мидазоламнинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмайди. Циметидиннинг эзетимиб билан бир вақтда қўлланилиши эзетимибнинг биоэришимлигига таъсир кўрсатмайди.

Антацидлар

Антацидларнинг бир вақтда қабул қилиниши эзетимибнинг сўрилиш тезлигини пасайтиради, аммо унинг биоэришимлигига таъсир кўрсатмайди. Сўрилиш тезлигини бундай пасайиши клиник аҳамиятга эга эмас деб ҳисобланади.

Колестирамин

Колестираминнинг бир вақтда қўлланилиши тахминан 55 %га жамланган эзетимибнинг (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) АУСини ўртача қийматини пасайтирган. Эзетимиб ва колестираминнинг бир вақтда қўлланилиши натижасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг қўшимча пасайиши ушбу ўзаро таъсирининг оқибатида камайтирилиши мумкин.

Фибратлар

Бир вақтда фенофибрат ва эзетимибни қабул қилаётган пациентлар сафро-тош касаллиги ва ўт пуффаги касаллигининг ривожланишни эҳтимолли хавфи ҳақида огоҳлантирилган бўлиши керак. Фенофибрат ва эзетимибни қабул қилаётган пациентда сафро-тош касаллигига шубҳа пайдо бўлганида ўт пуффагини тадқиқотини ўтказиш ва ушбу даволашни бекор қилиш тавсия этилади.

Фенофибрат ёки гемфиброзилнинг бир вақтда қўлланилиши жамланган эзетимибнинг концентрациясини оширган (мувофиқ тарзда тахминан 1,5 ва 1,7 мартага). Эзетимибни ва бошқа фибратларни бир вақтда қўлланилиши ўрганилмаган.

Фибратлар сафро-тош касаллигини ривожланишига олиб келиб, сафрога ХСнинг ажралиб чиқишини орттириши мумкин. Хайвонларда ўтказилган тадқиқотларда баъзида ўт пуффагида ХС концентрациясини оширган, аммо ҳаммада ҳам эмас. Эзетимибни қўллаш билан боғлиқ бўлган тош пайдо бўлиш хавфини истисно қилиш мумкин эмас.

Циклоспорин

Циклоспоринни қабул қилган, КК 50 мл/мин.дан юқори бўлган буйрак трансплантациясидан кейинги 8та пациентда 10 мг дозада эзетимибнинг қабул қилиниши, монодаволашда эзетимибни қабул қилган бошқа тадқиқотдан соғлом кўнгиллардаги (n = 17) ушбу кўрсаткич билан таққослаш бўйича жамланган эзетимибни АУС қийматини ўртача 3,4 мартага кўтарилишига олиб келган. Мажмуаланган даволашни, жумладан, циклоспоринни олган, буйраклар фаолиятини оғир бузилиши билан буйрак трансплантациясидан кейин бўлган 1та пациентда фақат эзетимибни қабул қилган пациентларнинг назорат гуруҳи билан таққослаш бўйича жамланган эзетимибнинг концентрациясини 12-баравар кўтарилиши кузатилган. 100 мг дозада циклоспоринни бир марта қабул қилиш билан суткада 1 марта 20 мг дозада эзетимибни 8 кун давомида қабул қилинган 12та соғлом кўнгиллилар иштирокидаги икки даврли кесишувчан тадқиқотларда, даволашнинг 7-кунига келиб, монодаволашда 100 мг дозада бир марта циклоспоринни қабул қилган пациентлардаги ушбу кўрсаткич билан қиёслашда ўртача 15 %га (10 %га пасайишдан 51 %га кўтарилишгача) циклоспориннинг АУС қийматини ортиши кузатилган. Буйрак трансплантациясидан кейинги пациентларда эзетимиб ва циклоспоринни бир вақтда қўлланилишининг назорат қилинувчи тадқиқоти ўтказилмаган. Эзетимиб ва циклоспориннинг бир вақтда қўлланилишини эҳтиёткорлик билан ўтказиш керак. Эзетимиб билан бир вақтда қўллашда циклоспориннинг концентрациясини назорат қилиш зарур.

Антикоагулянтлар

Эзетимибнинг бир вақтда қўлланилиши (10 мг суткада 1 марта) 12та соғлом кўнгиллар иштирокидаги тадқиқотда варфариннинг биоэришимлигига ва протромбин вақтга аҳамиятли таъсир кўрсатмаган. Бироқ рўйхатдан ўтказиш давридан кейин эзетимиб ва варфарин ёки флуиндионни бир вақтда қўллаган пациентларда ХММнинг ортиши ҳақида хабарлар олинган эди. Эзетимибни варфарин, бошқа кумарин қатори антикоагулянтлари ёки флуиндион билан бир вақтда қўлланилишида ХММнинг назорати зарурдир.

Махсус кўрсатмалар

Буйраклар фаолиятига таъсири

Розувастатинни юқори дозаларда (айниқса 40 мг/сутка) қабул қилган пациентларда каналчали протеинурия кузатилган, у синов-тасмалари ёрдамида аниқланган ва кўпчилик ҳолатларда даврий ёки қисқа муддатли бўлган. Бундай протеинурия буйракларнинг ўткир касаллигини ёки ҳамкорликдаги касалликни ривожланиши ҳақида далолат бермайди. Розувастатинни постмаркетинг ўрганишлари давомида кузатилган буйракларнинг фаолиятини жиддий бузилишининг тез-тезлиги 40 мг/сутка дозани қабул қилишда юқорироқдир. 40 мг/сутка дозада розувастатинни қабул қилаётган пациентларда даволаш вақтида буйраклар фаолиятининг кўрсаткичларини назорат қилиш тавсия этилади.

Таянч-ҳаракат аппаратига таъсири

Розувастатинни барча дозаларда, аммо айтиқса, 20 мг/суткадан ошувчи дозаларни қўллашда таянч-ҳаракат аппаратига қуйидаги таъсир этишлар ҳақида хабар берилган: миалгия, миопатия, кам ҳолларда рабдомиолиз. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларини ва эзетимибни бир вақтда қўллашда рабдомиолизнинг жуда кам ҳоллари қайд этилган. ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторлари ҳолатидаги каби, розувастатинни постмаркетинг қўлланилишида рабдомиолизнинг тез-тезлиги 40 мг/сутка дозани қўллашда юқорироқдир.

Эзетимибни рўйхатдан кейинги қўллашда миопатия ва рабдомиолиз ривожланиш ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Рабдомиолиз ривожланган кўпчилик пациентларда статинни эзетимиб билан бир вақтда қўлланган. Роксера® Плюс препарати тайинланадиган барча пациентлар миопатия ва рабдомиолиз ривожланиши хавфи ҳақида огоҳлантирилиши ва тушунтириб бўлмайдиган мушаклардаги оғриқлар, касалмандлик ёки бемадорлик пайдо бўлиши ҳақида шифокорга зудлик билан хабар қилиши керак.

КФК фаоллигини аниқлаш

КФКнинг зардобли фаоллигини жадал жисмоний юкламалардан кейин ва унинг фаоллигини ошишининг бошқа эҳтимолли сабаблари мавжудлигида аниқлаб бўлмайди, бу олинган натижаларнинг нотўғри талқинига олиб келиши мумкин. Агар КФКнинг дастлабки зардобли фаоллиги сезиларли оширилган ҳолатда (МЮЧдан 5 марта юқори). 5-7 кундан кейин такрорий таҳлилни ўтказиш керак. Агар такрорий таҳлилнинг натижалари КФКнинг дастлабки юқори зардобли фаоллигини тасдиқласа (МЮЧни 5 марта ортиқ ошириш), даволашни бошлаш мумкин эмас.

Даволашни бошлашдан аввал

Роксера® Плюс препарати, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларини сақловчи бошқа препаратлар каби, миопатия/рабдомиолиз хавфи омилларига эга бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан тайинланиши керак.

Бундай омилларга қуйидагилар таалуқли бўлади:

- буйраклар фаолиятининг бузилиши,
- гипотиреоз,
- анамнезда (жумладан, оилавий анамнезда) мушакларнинг касалликлари,
- ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини ёки анамнезда фибратларни қабул қилишда миотоксик белгилар;
- меъъридан ортиқ алкогольни истеъмол қилиш,
- 70 ёшдан катталар,
- қн плазмасида розувастатиннинг концентрацияси ортиши мумкин бўлган ҳолатлар,
- фибратларни бир вақтда қўллаш.

Бундай пациентларда терапиянинг хавфини ва эҳтимолли фойдасини баҳолаш керак бўлади. Шунингдек, клиник мониторингни ўтказиш тавсия қилинади. Агар КФКнинг дастлабки зардобли фаоллиги МЮЧ билан таққослаш бўйича 5 мартадан анча юқори бўлса, препарат билан даволашни бошлаш мумкин эмас.

Скелет мускулатурасига таъсири

Мушакларда оғриқлар, мушакларнинг қувватсизлиги ёки спазмлар, айниқса ҳолсизлик ва безгак билан биргаликда кутилмаган пайдо бўлиши ҳолатида шифокорга зудлик билан хабар бериш зарурлиги ҳақида пациентни огоҳлантириш керак. Бундай пациентларда КФКнинг зардобли фаоллигини аниқлаш керак бўлади. Агар КФКнинг зардобли фаоллиги аҳамиятли ортган бўлса (МЮЧ билан таққослаш бўйича 5 мартадан ортиққа) ёки агар мушаклар томонидан симптомлар кескин яққол кўринишга эга ва кундалик ноқулайликни келтириб чиқараётган бўлса (ҳаттоки, агар КФКнинг зардобли фаоллиги МЮЧдан 5 марта кўп бўлмаган оғанида) даволашни бекор қилиш керак. Агар симптомлар ғойиб бўлса, ва КФКнинг зардобли фаоллиги меъёрга қайтса, синчков тиббий кузатув остида пастрок дозаларда Роксера® Плюс препаратининг ёки ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини қўлланилиши тиклаш ҳақидаги масалани кўриб чиқиш керак. Симптомлар мавжуд бўлмаганида КФКнинг зардобли фаоллигини назорат қилиш мақсадга мувофиқ бўлмайди.

Баъзи статинлар, жумладан розувастатин билан даволаш вақтида ва даволашдан кейин иммуно ифодаланган некротизация қилувчи миопатия (ИИНМ) ҳолатлари ҳақидаги хабарлар жуда кам ҳолатларда кузатилган. Клиник ИИНМ проксимал мушакларнинг кучсизлиги ва КФК фаоллигини кўрсаткичларини ортиши билан тавсифланади, у статинлар билан даволашни бекор қилишга қарамасдан сақланиб қолади.

Розувастатинни қабул қилишда ва ҳамроҳлик қилувчи терапияда скелет мускулатурага таъсирларнинг кучайиш аломатлари қайд этилмаган. Бироқ, фибрат кислотанинг ҳосилалари (масалан, гемфиброзил), циклоспорин, липидсақловчи дозаларда (1 г/суткадан ортиқ) никотин кислотаси, замбуруғларга қарши воситалар - азол ҳосиллари, протеаза ингибиторлари ва макролид антибиотиклар билан бирлаштиришда ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини қабул қилган пациентларда миозит ва миопатия ҳолатларининг сонини ортиши ҳақида хабар берилган.

ГМГ-КоА-редуктазанинг баъзи ингибиторлари билан бир вақтда қўллашда гемфиброзил миопатия ривожланиши хавфини оширади. Шундай қилиб, Роксера® Плюс препаратининг ва гемфиброзилнинг бир вақтда қўлланилиши тавсия этилмайди. Липид сақловчи дозаларда фибратлар ёки никотин кислотаси билан Роксера® Плюс препаратининг мажмуаланган қўлланилишида липидларнинг плазмали концентрациясини кейинчалик ўзгартирилиши афзалликлари эҳтимолли хавфни инобатга олган ҳолда синчков ўйлаб кўриш керак. Розувастатиннинг 40 мг/сутка дозасини фибратлар билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас.

Фузидин кислотаси

Роксера® Плюс препаратини фузидин кислотаси препаратлари билан даволашни бекор қилгандан кейин бир вақтда ёки 7 кун давомида қўллаш мумкин эмас. Бир вақтда қўллаш заруратида фузидин кислотаси билан даволаш даврига розувастатиннинг қабул қилинишини бекор қилиш керак. Статин билан бир вақтда фузидин кислотасини қабул қилаётган пациентларда рабдомиолиз (жумладан ўлим оқибати билан) ҳақида хабарлар олинган эди. Пациент мушаклар кучсизлиги, сезувчанлик ёки оғриқнинг ҳар қандай симптомлари пайдо бўлишида зудлик билан шифокорга мурожаат қилиши керак.

Статинлар билан даволашни фузидин кислотасининг охириги дозасини қабул қилгандан кейин етти кун ўтиб тиклаш мумкин.

Фузидин кислотаси билан давомли тизимли даволаш, масалан, оғир инфекцияларни даволаш учун, зарур бўлиб қолган истисно ҳолатларда, Роксера® Плюс препаратининг ва фузидин кислотасининг бир вақтда қўллаш зарурати ҳар бир аниқ ҳолатда кўриб чиқилган ва шифокорнинг катъий назорати остида ўтказилиши керак.

Рабдомиолиз хавфини ортиши муносабати билан Роксера® Плюс препаратини миопатияга ёки буйрак етишмовчилиги ривожланишига мойилкор ҳолатларга (масалан, сепсис, артериал гипотензия, кенг миқёсдаги жарроҳлик аралашувлари, жароҳатлар, оғир метаболик, эндокрин ва электролит бузилишлар ёки назорат қилинмайдиган

тиришишларга) олиб келиши мумкин бўлган ўткир ҳолатли пациентларга қўллаш керак эмас.

Жигар фаолиятига таъсири

Роксера® Плюс препаратини, ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларини сақловчи бошқа препаратлар каби, меъридан ортиқ алкоголь истеъмол қилаётган ва/ёки анамнезда жигар касалликларига эга бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Даволашни бошлагунга қадар ва уни бошлагандан кейин 3 ойдан кейин жигарнинг функционал намуналарини ифодаланишини ўтказиш тавсия этилади. Агар қон зардобиди "жигар" трансминазаларининг фаоллиги МЮЧдан 3 мартага юқори бўлса, Роксера® Плюс препаратини қўлланилиши бекор қилиш ёки препаратнинг дозасини камайтириш керак.

40 мг дозада розувастатинни қабул қилишда жигар томонидан жиддий бузилишлар ҳақидаги хабарлар тез-тезлиги юқорироқ бўлган (кўпинча «жигар» трансминазаларининг фаоллигини ортиши).

Гипотиреоз ёки нефротик синдром оқибатида гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда Роксера® Плюс препарати билан даволашни бошлагунга қадар асосий касалликни даволанишини ўтказиш зарурдир.

Эзетимиб ва статинни бир вақтда қўллаш билан назорат қилинувчи клиник тадқиқотларда пациентларда «жигар» трансминазаларининг фаоллигини кетма-кет ортиши кузатилган (МЮЧдан 3 ва ундан жуда ортиқ). Жигар фаолиятини назоратини Роксера® Плюс препарати билан даволашни бошида ўтказиш зарурдир.

Этник хусусиятлар

Еропоид ирқига мансуб вакиллар билан таққослаш бўйича монголоид ирқига мансуб вакилларда фармакокинетик тадқиқотлар давомида розувастатиннинг плазмали концентрациясини ортиши кузатилган.

Протеаза ингибиторлари

Протеаза ингибиторлари ва ритонавир билан бир вақтда розувастатинни қабул қилган пациентларда розувастатиннинг тизимли экспозициясини ортиши кузатилган. Протеаза ингибиторларини қабул қилаётган ОИТВ-юқтирилган пациентларда розувастатинни қўллашда липидларнинг концентрациясини пасайтиришдан ва даволаш бошида ва розувастатин дозасини титрлашда қон плазмасида розувастатиннинг концентрациясини потенциал ортишидан кутилаётган фойдани эътиборга олиш керак.

Протеаза ингибиторлари билан бир вақтда қўллаш токи розувастатиннинг дозаси ростланмагунча тавсия этилмайди.

Ўпкаларнинг интерстициал касалланиши

ГМГ-КоА-редуктазанинг баъзи ингибиторларини, аниқса. узоқ вақт мобайнида қўллашда, ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг якка ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Касалликликнинг аломатлари нафас қисиши, номахсул йўтал ва умумий аҳволнинг ёмонлашуви (ҳолсизлик, тана вазнининг пасайиши ва безгак) бўлиши мумкин.

Ўпканинг интерстициал касалланишига гумон бўлганида ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари билан даволашни бекор қилиш керак.

Қандли диабет

Баъзи маълумотлар асосида статинлар қонда глюкоза концентрацияларини ортишига ёрдам бериши ва қандли диабет сабаби бўйича даволаш талаб этилувчи гипергликемияга олиб келиши мумкин бўлган қандли диабетни ривожланишининг юқори хавфи гуруҳида бўлган баъзи пациентларда тахмин қилиш мумкин. Бироқ ушбу хавф статинларни қўллашда қон томирлар хавфини пасайиши ўрни тўлдирилган ва статинлар билан даволашни бекор қилиш учун асос ҳисобланмайди.

Хавф гуруҳи пациентларига нисбатан (оч қоринга глюкоза концентрацияси 5,6 ммоль/л.дан 6,9 ммоль/л.гача, ТВИ > 30 кг/м², триглицеридлар концентрациясининг ортиши, артериал гипертензия) миллий тавсияларга мувофиқ ҳолатнинг ва биокимёвий кўрсаткичларни клиник назоратини ўтказиш керак.

JUPITER клиник тадқиқотда қандли диабетнинг ривожланишини умумий тез-тезлиги розувастатинни қўллаш гуруҳида 2,8%ни ва плацебо гуруҳида, асосан оч қоринга глюкоза концентрацияси 5,6 ммоль/л.дан 6,9 ммоль/л.гача бўлган пациентларда 2,3%ни ташкил қилган.

Фибратлар

Эзетимибнинг фибратлар билан бир вақтда қўлланилишининг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Роксера® Плюс препаратини ва фенофибратни қабул қилаётган пациентда сафро-тош касаллигига гумон бўлганида ўт пуфагининг тадқиқотлари ва ушбу даволашни бекор қилиш кўрсатилган.

Циклоспорин

Роксера® Плюс препарати билан циклоспориннинг бир вақтда қўлланилишини эҳтиёткорлик билан ўтказиш керак. Роксера® Плюс препаратини ва циклоспоринни бир вақтда қабул қилаётган пациентларда қон плазмада циклоспориннинг концентрациясини мунтазам назорат қилиш зарурдир.

Билвосита антикоагулянтлар

Роксера® Плюс препаратини ва варфаринни, кумарин қаторининг бошқа антикоагулянтларини ёки флуиндионни бир вақтда қўллашда ХММнинг кўрсаткичларини назорат қилиш зарурдир.

Ёрдამчи моддалар бўйича махсус маълумотлар

Роксера® Плюс препарати лактозани сақлайди, шунинг учун лактаза танқислиги, лактоза кўтараолмаслиги, глюкоза-галактоз мальабсорбция индроми бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас..

Роксера® Плюс препарати 1 таблеткаша 1 ммольдан кам натрийни (23 мг) сақлайди, яъни аслида препарат натрийсиз»дир.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Роксера® Плюс препарати ҳомиладорликда ва эмизиш даврида қўлланилиши мумкин эмас.

Ҳомиладорлик

Репродуктив ёшдаги аёллар адекват контрацепция усулларини қўллашлари керак.

Холестерин ва холестериндан синтез қилинувчи моддалар ҳомила учун муҳим бўлганлиги сабабли, ҳомила учун ГМГ-КоА-редуктазанинг ингибиция қилишнинг потенциал хавфи она учун ҳомиладорликда препаратнинг қўлланилиши фойдасидан юқоридир. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар давомида репродуктив токсиклик ҳақидаги чекланган маълумотлар олинган.

Даволаш жараёнида ҳомиладорлик бошланиши ҳолатида препаратни зудлик билан бекор қилиш керак.

Ҳомиладорликда эзетимибнинг қўлланилиши ҳақидаги клиник маълумотлар йўқ.

Лактация даври

Розувастатин ва эзетимиб каламушларнинг сутига ажралиб чиқади. Розувастатин а эзетимибнинг одам сутига ажралиб чиқиши ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас.

Фертиллик

Одамда фертилликка эзетимибнинг таъсири бўйича клиник тадқиқотларнинг маълумотлари мавжуд эмас. Эзетимиб эркак ва урғочи каламушларнинг фертиллигига таъсир кўрсатмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Розувастатин ва эзетимибнинг транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Бирок розувастатиннинг фармакодинамик хусусиятларини инobatга олиб, унинг ушбу қобилиятларга таъсир эҳтимоли жуда пастдир. Транспорт воситаларини бошқаришда ёки механизмлар билан ишлашда эзетимиб билан даволаш даврида бош айланишини эҳтимолини инobatга олиш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Розувастатин билан дозани ошириб юборилишида ўзига хос даволаш мавжуд эмас. Дозани ошириб юборилишида симптоматик даволашни ўтказиш ва ҳаётий муҳим фаолиятларни қўллаб туришга йўналтирилган чораларни кўриш тавсия этилади. Жигар фаолиятининг ва КФКнинг зардобли фаоллигини назорат қилиш зарурдир.

14 кун давомида 15та соғлом кўнгиллиларда 50 мг/сутка дозада ёки 56 кун давомида бирламчи гиперхолестеринемияси бўлган 18та пациентларда 40 мг/сутка дозада эзетимибни қўллашнинг клиник тадқиқотларида препаратнинг яхши кўтараолишлиги қайд этилган. Каламушларга ва сичқонларга 5000 мг/кг ва кучукларга 3000 мг/кг дозаларда эзетимиб ичга бир марта юборилишида токсикликнинг белгилари кузатилмаган.

Эзетимибни дозадан оширилиб юборилишининг бир нечта ҳолатлари ҳақида хабар берилган, улардан кўпчилиги ножўя ҳолатларнинг ривожланиши билан кузатилмаган, уларнинг вужудга келиш ҳолатида эса ножўя ҳолатларнинг вужудга келиши жиддий ҳисобланмаган.

Дозадан ошириб юбориш ҳолатида симптоматик даволашни ва қўллаб турувчи тадбирларни ўтказиш зарурдир.

Чиқарилиш шакли

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг.

14 ёки 15 таблеткадан мажмуавий материалдан ОПА/А/ПВХ алюмин фольгадан блистерда.

1, 2, 4, 6, 7 блистердан (блистер 14 таблеткадан) ва 1, 2, 4, 6 блистердан (блистер 15 таблеткадан) картон қутига тиббиётда қўлланилишга доир йўриқнома билан биргаликда жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ва ёруғликдан ҳимояланган жойда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» Ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100015, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14.

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929

Телефакс: +99878 150 1044