КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Розвера 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Розвера 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Розвера 15 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Розвера 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Розвера 30 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Розвера 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Co-Roswera 5 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Roswera 10 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Roswera 15 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Roswera 20 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Roswera 30 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Roswera 40 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
10 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
15 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
30 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).
40 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*as rosuvastatin calcium*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощно вещество с известно действие:

	5 mg/10 mg филмирани таблетки	10 mg/10 mg филмирани таблетки	15 mg/10 mg филмирани таблетки	20 mg/10 mg филмирани таблетки	30 mg/10 mg филмирани таблетки	40 mg/10 mg филмирани таблетки
лактоза	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,79 mg	62,84 mg

Лекарственият продукт съдържа следи от натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

5 mg/10 mg: Бели или почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение R1 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.
10 mg/10 mg: Бледо кафеникавожълти до бледо кафяво-жълти, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение R2 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.
15 mg/10 mg: Бледо розово-оранжеви, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение R3 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.

20 mg/10 mg: Бледо розови, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение R4 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.
30 mg/10 mg: Светлокафяви, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение 30 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.
40 mg/10 mg: Бледо сивкавовиолетови до бледо сиво-виолетови, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение R5 от едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: приблизително 10 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия/хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Ко-Розвера е показана като заместителна терапия в допълнение към диетата и други нефармакологични лечения (напр. упражнения, намаляване на теглото) за приложение при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна, фамилна и нефамилна) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които са адекватно контролирани с отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както в комбинацията с фиксирани дози, но като отделни лекарствени продукти.

Превенция на сърдечносъдови инциденти
Ко-Розвера е показана за намаляване на риска от сърдечносъдови събития като заместителна терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са се повлияли в достатъчна степен от отделните вещества, прилагани едновременно в същата доза като в комбинацията с фиксирани дози, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди започване на лечението, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване на холестерола, която трябва да продължи по време на лечението.

Препоръчителната доза Ко-Розвера е една таблетка на ден. Ко-Розвера може да се прилага по всяко време на деня, със или без храна.

Преди преминаване към Ко-Розвера, пациентите трябва да бъдат контролирани на стабилните дози на отделните компоненти, приемани едновременно. Дозата на Ко-Розвера трябва да се базира на дозите на отделните компоненти на комбинацията към момента на преминаване.

Ко-Розвера не е подходящ за начална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата при необходимост трябва да се извършва само с отделните компоненти, а след определяне на подходящите дози, е възможно преминаването към комбинацията с фиксирани дози в подходящата концентрация.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчните киселини
Приложението на Ко-Розвера трябва да се извършва поне 2 часа преди или не по-малко от 4 часа след приложението на секвестрант на жлъчните киселини (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст
При пациенти >70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (вж. точка 4.4). Не се налага друго коригиране на дозата във връзка с възрастта.

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане.
Препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозата 40 mg/10 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Приложението на Ко-Розвера при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (резултати 5 до 6 по скалата на Child Pugh).
Лечението с Ко-Розвера не се препоръчва при пациенти с умерена (резултати 7 до 9 по скалата на Child Pugh) или тежка (резултати над 9 по скалата на Child Pugh) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ко-Розвера е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса
При лица от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти от азиатски произход. Дозите 30 mg/10 mg и 40 mg/10 mg са противопоказани при тези пациенти.

Генетичен полиморфизъм
Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATPIB1) c. 521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията на розувастатин. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521 CC или c.421 AA, се препоръчва половината от обичайната препоръчителна доза и максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозировка при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия
Препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия (вж. точка 4.4). Дозите 30 mg/10 mg и 40 mg/10 mg са противопоказани при някои от тези пациенти (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия
Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин, тикагрелор и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се обмисли временно прекратяване на терапията с розувастатин. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващото лечение и корекции на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Ко-Розвера при деца на възраст под 18 години не са установени. Ко-Розвера не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

Начин на приложение
Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Ко-Розвера е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ULN),
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min),
- при пациенти с миопатия,
- при пациенти, получаващи едновременно комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5),
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- по време на бременност и кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи контрацептивни мерки.

Ко-Розвера 30 mg/10 mg и 40/10 mg са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:
- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min)
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- състояния, при които може да се настъпи покачване на плазмените нива
- пациенти от азиатски произход
- едновременно приложение на фибрати
(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците
При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и с предимно тубулен произход, която в повечето случаи е с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията е прогностична за появата на остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на съобщаване на сериозни бъбречни събития при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозата 40 mg розувастатин. По време на рутинното проследяване на пациенти, лекувани с дози от 30 mg и 40 mg розувастатин, трябва да се обмисли оценка на бъбречната функция.

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти на розувастатин върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко, рабдомиолиоза, са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин при всички дозови режими и особено при дози >20 mg.

При постмаркетинговия опит с езетимиб са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които развиват рабдомиолиза, приемат статин едновременно с езетимиб. Рабдомиолиза, обаче, е съобщавана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако се подозира миопатия въз основа на мускулни симптоми или се потвърди от ниво на креатин фосфокиназата (CPK) >10 пъти горната граница на нормата, езетимиб, който и да е статин и което и да е от тези други средства, които пациентът приема едновременно, незабавно трябва да бъдат преустановени. Всички пациенти, започващи терапия с Ко-Розвера, трябва да бъдат посъветвани относно риска от миопатия и уведомени да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вж. точка 4.8).

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече

съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Ко-Розвера трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Измерване на креатинкиназата
Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилени упражнения или при наличието на правдоподобна друга причина за повишението на СК, която може да обърка тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено на изходното ниво (>5 x ULN), трябва да се направи изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК >5 x ULN, лечението не трябва да се започва.

Преди лечението
Ко-Розвера, както и други лекарствени продукти, съдържащи инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:
- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- възраст >70 години
- състояния, при които може да се настъпи покачване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението спрямо възможната полза и да се поставят под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5 x ULN), лечението не трябва да се започва.

По време на лечението
Пациентите се приканват да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, особено ако са свързани с неразположение или повишена температура. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (>5 x ULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са ≤5 x ULN). Ако симптомите отзвучат и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно въвеждане на лечението с Ко-Розвера или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниската доза, при строго проследяване. Рутинното мониториране на нивата на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки съобщения за поява на имуно-медиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечението със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

При клиничните изпитвания не се наблюдават данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин се прилага с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия се наблюдава обаче при пациенти, които получават други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, комбинацията на Ко-Розвера и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителни промени в липидните нива в резултат от комбинираното приложение на Ко-Розвера с фибрати трябва да бъде внимателно претеглена спрямо потенциалния риск от

подобни комбинации. Дозите от 30 mg и 40 mg розувастатин са противопоказани при едновременно приложение на фибрат (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ко-Розвера не трябва да се прилага при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитието на бъбречна недостатъчност, дължаща се на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения; или неконтролирани гърчове).

Фузидова киселина
Ко-Розвера не трябва да се прилага едновременно със системни формули на фузидовата киселина или в рамките на 7 дни след спирането на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на системна фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Терапията със статини може да бъде повторно въведена седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително приложение на системна фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Ко-Розвера и фузидова киселина трябва да се има предвид само на базата на всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Ефекти върху черния дроб
Както при други продукти с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Ко-Розвера трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират прекомерни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Препоръчва се чернодробните функционални изследвания да се извършват преди и 3 месеца след началото на лечението. Ко-Розвера трябва да се прекрати или дозата му да се намали, ако нивото на серумните трансаминази е над 3 пъти горната граница на нормата. Честотата на съобщаване на сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно в повишени чернодробни трансаминази) при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозата от 40 mg розувастатин.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да бъде лекувано преди започване на терапията с Ко-Розвера.

При контролирани изпитвания с едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб със статин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазите (≥3 х горната граница на нормата [ULN]). При започване на терапия с Ко-Розвера трябва да се извършват чернодробни функционални изследвания (вж. точка 4.8).

Раса
Фармакокинетичните проучвания показват повишаване на експозицията на розувастатин при лица от азиатската, в сравнение с лица от кавказката раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Протеазни инхибитори
Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при лица, получаващи едновременно розувастатин и различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе предвид както ползата от понижаването на липидите чрез приложение на розувастатин при ХИВ пациенти, получаващи протеазни инхибитори, така и възможността за

повишени плазмени концентрации на розувастатин при започване и повишаване на дозата на розувастатин при пациентите, третирани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен след коригиране на дозата на розувастатин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест
Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Представените характерни прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет
Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което е подходящо приложението на съответните грижи като при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от понижаването на съдовия риск при статините и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесната маса ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, в съответствие с националните ръководства.

В проучването JUPITER, докладваната обща честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациентите с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

Фибрати
Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени.
Ако се подозира холелитиаза при пациент, приемащ Ко-Розвера и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур, а тази терапия трябва да бъде прекратена (вж. точки 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти
Ако Ко-Розвера се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, трябва да се проследява подходящо международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) (вж. точка 4.5).

Тежки кожни нежелани реакции
При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Ко-Розвера трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Ко-Розвера, лечението с Ко-Розвера не трябва никога да се подновява при този пациент.

Помощни вещества
Ко-Розвера съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Ко-Розвера съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации:

Циклоспорин: Ко-Розвера е противопоказан при пациенти, получаващи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). По време на едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин стойностите на AUC на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Едновременното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

В проучване на осем пациенти с бъбречна трансплантация, чийто креатининов клирънс е над 50 ml/min при стабилна доза циклоспорин, единична доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон от 2,3 до 7,9 пъти) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация от друго проучване (n=17), която получава само езетимиб. В друго проучване пациент с бъбречна трансплантация, с тежко бъбречно увреждане, който получава циклоспорин и множество други медикаменти, показва 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение със съпътстващите контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при 12 здрави лица дневното приложение на езетимиб 20 mg в продължение на 8 дни с единична доза от 100 mg циклоспорин в Ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон от 10%-но намаление до 51%-но увеличение) в сравнение с единична доза от 100 mg циклоспорин, прилаган самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта на едновременно прилагания езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация.

Непрепоръчителни комбинации:

Протеазни инхибитори: Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, във фармакокинетично проучване едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт на два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се свързва с приблизително трикратно и седемкратно повишаване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин в равновесното състояние. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации на протеазните инхибитори може да се има предвид след внимателна преценка на корекциите на дозата на розувастатин, базирани на очакваното повишаване на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Тикагрелор: Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, което води до 2,6-кратно увеличение на AUC на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се преценят ползите от предотвратяването на големи нежелани сърдечносъдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете при повишени плазмени концентрации на розувастатин.

Инхибитори на транспортерните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлуксния транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Фибрати: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до двукратно повишаване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействията, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, въпреки че може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат и други фибрати повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата,

вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно приложение. Дозите от 30 mg/10 mg и 40 mg/10 mg са противопоказани при едновременно приложение на фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също така трябва да започне с дозата от 5 mg.

При пациенти, които получават фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са запознати с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако се подозира наличие на холелитиаза при пациент, който получава езетимиб и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общата концентрация на езетимиб (съответно приблизително 1,5- и 1,7-кратно). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучено.

Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерола в жлъчката, което води до холелитиаза. В проучвания при животни езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчката на жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за взаимодействие на розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо от това дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.
Ако лечението с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Други взаимодействия:

Антиациди: Едновременното приложение на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не повлиява бионаличността на езетимиб. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминий и магнезиев хидроксид, води до намаление на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект се смекчава, когато антиацидът се прилага 2 часа след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено.

Антикоагуланти: Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не повлиява значително бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване на дванадесет здрави възрастни мъже. Има обаче постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако се добавя езетимиб към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечението или повишаването на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (INR). Прекратяването на лечението или понижаването на дозата розувастатин може да доведе до намаление на INR. При такива случаи е желателно подходящо мониториране на INR.

Еритромицин: Едновременното приложение на розувастатин и еритромицин води до 20%

намаление на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медииран метаболизъм. Не се наблюдават клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклинични проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира метаболизиращи лекарствата цитохром P450 ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

Колестирамин: Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб-глюкуронид) с приблизително 55%. Постепенното понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на езетимиб към колестирамин, може да бъде намалено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Дигоксин: Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействията не се очакват клинично значими взаимодействия с дигоксин.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременното приложение на розувастатин и перорален контрацептив води до увеличение на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се имат предвид, когато се избират дозите на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и ХЗТ и поради това, подобен ефект не може да се изключи. Тази комбинация обаче е широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е добре понасяна.

Взаимодействия, изискващи корекции на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1): Когато е необходимо да се приложи едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Необходимо е да се започне с доза от 5 mg веднъж дневно розувастатин, ако очакваното увеличение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин да не превишава тази на 40 mg приета без взаимодействащи си лекарствени продукти, като например 20 mg доза на розувастатин с гемифиброзил (1,9-кратно увеличение) и 10 mg доза на розувастатин с комбинация на атазанавир/ритонавир (3,1-кратно увеличение).

Ако се наблюдава лекарствен продукт, който повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се внимава, ако се увеличи дозата на розувастатин над 20 mg.

Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC, представена в низходящ ред по големина) от публикувани клинични изпитвания

Повишаване на AUC на розувастатин 2-кратно или повече от 2-кратно		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин

Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни	10 mg, единична доза	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg ДД до 200 mg ДД, 6 месеца	10 mg ВД, 10 дни	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg ДД, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, ВД, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg ВД, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1-кратно ↑
Роксадустат 200 mg през ден	10 mg, единична доза	2,9 кратно ↑
Велпатасвир 100 mg ВД	10 mg, единична доза	2,7-кратно ↑
Момелотиниб 200 mg ВД, 6 дни	10 mg, единична доза	2,7-кратно ↑
Тикагрелор 90 mg ДД, 2 дни	10 mg, единична доза	2,6-кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg ВД/ дасабувир 400 mg ДД, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6-кратно ↑
Терифлуномид, Лефлуномид	Не е налична	2,5-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg ВД, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg ВД, 7 дни	5 mg ВД, 7 дни	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg ДД, 17 дни	20 mg ВД, 7 дни	2,1-кратно ↑
Капматиниб 400 mg ДД	10 mg, единична доза	2,1-кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2-кратно ↑
Тафамидис 61 mg два пъти дневно на ден 1 и 2, послдевано от веднъж дневно на ден 3 и 9	10 mg, единична доза	2,0-кратно ↑
Фостаматиниб 100 mg ДД	20 mg, единична доза	2,0-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg ДД, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9-кратно ↑
Фебуксостад 120 mg ВД	10 mg, единична доза	1,9-кратно ↑
По-малко от 2-кратно увеличение на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Елтромбопаг 75 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg ДД, 7 дни	10 mg ВД, 7 дни	1,5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg ДД, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg ДД	Не е наличен	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4-кратно ↑**
Езетимиб 10 mg ВД, 14 дни	10 mg, единична доза, 14 дни	1,2-кратно ↑**
Намаляване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Еритромицин 500 mg ЧД, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg ТД, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓

*Данните, представени като ×-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, представени като %-на промяна, представляват %-ната разлика, отнесена към самостоятелното приложение на розувастатин.
Увеличението е показано като "↑", намалението като "↓".
**Няколко проучвания за взаимодействията са проведени с различна дозировка на розувастатин, таблицата показва най-значимите съотношения
AUC – площ под кривата, ВД = веднъж дневно; ДД = два пъти дневно; ТД = три пъти дневно; ЧД = четири пъти дневно

Следните лекарствени продукти/комбинации не са имали клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg 7 дни дозиране; Фенофибрат 67 mg ТД, 7 дни; Флуконазол 200 mg ВД, 11 дни; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg ДД, 8 дни; Кетоконазол 200 mg ДД, 7 дни; Рифампицин 450 mg ВД, 7 дни; Силимарин 140 mg ТД, 5 дни.

В клинични проучвания за взаимодействията езетимиб не повлиява фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, приложен едновременно с езетимиб, не повлиява бионаличността на езетимиб.

Педиатрична популация: Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни. Обхватът на взаимодействията при педиатричната популация не е известен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ко-Розвера е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3).

Бременност
Жените с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.
Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превъзхожда предимството на лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентката забременее по време на употребата на този продукт, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Липсват клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб при монотерапия не показват данни за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене
Ограничени данни от публикувани доклади показват, че както розувастатин, така и езетимиб присъстват в човешката кърма в малки количества. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Ко-Розвера е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет
Липсват данни от клинични изпитвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове, розувастатин при по-високи дози показва тестикуларна токсичност при маймуни и кучета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за определяне на ефекта на розувастатин или езетимиб върху

способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че има съобщения за замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Обобщение на профила за безопасност
Нежеланите реакции, наблюдавани при розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролираните клинични изпитвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са преустановили участието си поради нежелани реакции.

Профилът на нежеланите реакции за розувастатин се основава на данни от клинични проучвания и богат опит след пускането на пазара. Нежеланите реакции за езетимиб са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N=2 396) и при по-голяма честота отколкото при плацебо (N=1 159) или при пациенти, лекувани с езетимиб, едновременно прилаган със статин (N=11 308) и при по-голяма честота отколкото при самостоятелно приложение на статин (N=9 361). Постмаркетинговите нежелани реакции за езетимиб са получени от съобщения за езетимиб, прилаган самостоятелно или със статин.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2. Нежелани реакции въз основа на данните от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	**Нежелани реакции**	**Честота**	
		Розувастатин	**Езетимиб**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем	Редки	
	Реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария и анафилаксия	–	С неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет[1]	Чести	–
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	–	Нечести
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести	Чести
	Замаяност	Чести	С неизвестна честота
	Полиневропатия	Много редки	–
	Загуба на памет	Много редки	–
	Периферна невропатия	С неизвестна честота	–
	Нарушения на съня (включително	С неизвестна	–

	инсомния и кошмари)	честота	
	Парестезия	–	Нечести
	Миастения гравис	С неизвестна честота	–
Съдови нарушения	Горещи вълни, хипертония	–	Нечести
Нарушения на очите	Очна миастения	С неизвестна честота	–
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	С неизвестна честота	Нечести
	Диспнея	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Констипация	Чести	С неизвестна честота
	Гадене	Чести	Нечести
	Болка в корема	Чести	Чести
	Панкреатит	Редки	С неизвестна честота
	Диария	С неизвестна честота	Чести
	Сухота в устата	–	Нечести
	Гастрит	–	Нечести
	Флатуленция	–	Чести
	Диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест	–	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни трансаминази	Редки	–
	Жълтеница	Много редки	–
	Хепатит	Много редки	С неизвестна честота
	Холелитиаза	–	С неизвестна честота
	Холецистит	–	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Нечести	Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести
	Уртикария	Нечести	Нечести
	Синдром на Stevens-Johnson	С неизвестна честота	–
	Еритема мултиформе	–	С неизвестна честота
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести	Чести
	Миопатия (включително миозит)	Редки	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	Редки	С неизвестна честота
	Артралгия	Много редки	Нечести
	Имуно-медиирана некротизираща миопатия	С неизвестна честота	–
	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от скъсване	С неизвестна честота	–
	Болка в гърба	–	Нечести

	Мускулна слабост	–	Нечести
	Болка в крайниците	–	Нечести
	Мускулни спазми, болка в шията	–	Нечести
	Лупус-подобен синдром	Редки	
	Руптура на мускул	Редки	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	Много редки	–
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия	Много редки	–
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести
	Едем	С неизвестна честота	–
	Периферен едем	–	Нечести
	Умора	–	Чести
	Болка в гърдите, болка	–	Нечести
Изследвания	Повишени АЛАТ и/или АСАТ	–	Чести
	Повишено ниво на СРК в кръвта, повишено ниво на гама-глутамил трансфераза, абнормени чернодробни функционални изследвания	–	Нечести

[1]Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции при розувастатин е с тенденция да бъде дозо-зависима.

Описание на избрани нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и с предимно тубулен произход. В определен момент по време на лечението при <1% от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, се наблюдават отклонения в изследванията за протеин в урината, вариращи от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. Незначително увеличение на отклонението в посока от отрицателен резултат или следи до + се наблюдава при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължителна терапия. Прегледът на данните от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит досега не установява причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата й е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко, рабдомиолиза със и без остра бъбречна недостатъчност се съобщават при пациенти, лекувани с розувастатин, с всички дози и по-специално с дози >20 mg.

Дозо-свързано повишаване на нивата на СК се наблюдава при пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на СК са повишени (> 5 x ULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, дозо-

свързано повишаване на нивата на трансаминазите се наблюдава при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани събития са докладвани при някои статини:
- Сексуална дисфункция
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)

Честотата на докладване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при дозата от 40 mg.

Стойности на лабораторните изследвания

В контролирани клинични изпитвания на монотерапията с езетимиб честотата на клинично значимите повишения на серумните трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ ≥ 3 x ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). При изпитвания на едновременното приложение, честотата е 1,3% за пациентите, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин, и 0,4% за пациентите, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза и се връщат в изходното ниво след преустановяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4.).

В клинични изпитвания с езетимиб се съобщава за CPK > 10 x ULN при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, лекувани само с езетимиб срещу 1 от 786 (0,1%) пациенти на плацебо, и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, едновременно лекувани с езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациенти, лекувани само със статин. Не се наблюдава повишена честота на миопатия или рабдомиолиза, свързани с езетимиб, в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или самостоятелно приложение на статин) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Повишения на креатинкиназата > 10 x ULN и мускулни симптоми при розувастатин, след упражнения или повишена физическа активност се наблюдават по-често в 52-седмично клинично изпитване при деца и юноши в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). В останалите отношения, профилът на безопасност на розувастатин е подобен при децата и юношите, в сравнение с възрастните.

В проучване с езетимиб, включващо педиатрични пациенти (6 до 10-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n=138), се наблюдават повишения на АЛАТ и/или АСАТ (≥ 3 x ULN, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на езетимиб в сравнение с 0% в групата на плацебо. Няма повишения на CPK (≥ 10 x ULN). Не са съобщавани случаи на миопатия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се прилагат симптоматични и поддържащи мерки.

Розувастатин
Трябва да се проследяват чернодробната функция и нивата на СК. Хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза.

Езетимиб
В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg/ден при 15 здрави индивиди в продължение на до 14 дни или 40 mg/ден при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия в продължение на до 56 дни, като цяло, е добре понесено. При животни не е наблюдавана токсичност след единични перорални дози от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Съобщени са няколко случая на предозиране с езетимиб. Повечето не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани прояви не са сериозни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства; комбинации от различни липидомодифициращи средства, АТС код: C10BA06.

Розувастатин

Механизъм на действие
Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черният дроб, целевият орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти
Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също така понижава ApoB, nonHDL-холестерола, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин също така понижава съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и nonHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3: Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

N = брой пациенти; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; Total-C = общ холестерол; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; TG = триглицериди; nonHDL-C = nonHDL-холестерол; ApoB = аполипопротеин B; ApoA-I = аполипопротеин A-I

Терапевтичен ефект се получава в рамките на 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постигат след 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига след 4-та седмица и се задържа след това.

Клинична ефикасност и безопасност
Розувастатин е ефективен при възрастни с хиперхолестеролемия, със или без хипертриглицеридемия, независимо от расата, пола или възрастта, както и при специални популации като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

От обобщени фаза III данни е доказано, че розувастатин е ефективен при третирането на по-голямата част от пациентите с хиперхолестеролемия тип IIa и IIb (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l) до целевите стойности, посочени в насоките на Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS); 1998)); около 80% от пациентите, третирани с 10 mg, достигат целевите стойности на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

В голямо проучване с дизайн на форсирано титриране 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия получават розувастатин от 20 mg до 80 mg. Всички дози показват благоприятен ефект върху липидните параметри и лечението до целевите стойности. След титриране до дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение), LDL-C се понижава с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите достигат насоките на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

В отворено изпитване с форсирано титриране се оценява отговорът на розувастатин 20-40 mg при 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Средното намаление на LDL-C в общата популация е 22%.

Езетимиб

Механизъм на действие
Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове съединения, понижаващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулната мишена на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното поемане на холестерола и фитостеролите.

Езетимиб се локализира в покритатата с власинки граница на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, което води до намаляване на доставянето на чревен холестерол до черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно, тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия езетимиб инхибира абсорбцията на чревния холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти
Проведена е серия предклинични изследвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [14C]-холестерола без да повлиява върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола или мастноразтворимите витамини A и D.

Епидемиологичните проучвания установяват, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират право пропорционално на нивото на общия холестерол и LDL-C и обратно пропорционално на нивото на HDL-C.

Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето и анамнеза за остър коронарен синдром

(ACS).

Клинична ефикасност и безопасност
В контролирани клинични проучвания, езетимиб като монотерапия или едновременно прилаган със статин, значително намалява общия холестерол, LDL-C, аполипопротеин B (Apo B) и триглицеридите (TG) и повишава HDL-C при пациентите с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия
В двойносляпо, плацебо-контролирано 8-седмично проучване 769 пациенти с хиперхолестеролемия, вече получаващи монотерапия със статин и недостигнали дефинираната в Националната програма за обучение върху холестерола (National Cholesterol Education Program, NCEP) целева стойност за LDL-C (2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], в зависимост от изходните характеристики, са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg или плацебо в допълнение към текущата им терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, които не са достигнали целевата стойност на LDL-C на изходното ниво (~ 82%), значително повече пациенти, рандомизирани на езетимиб, достигат целевата стойност на LDL-C в крайната точка на проучването в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо, съответно 72% и 19%. Съответните понижения на LDL-C са значително различни (25% и 4% съответно за езетимиб спрямо плацебо). В допълнение, езетимиб, добавен към текущата терапия със статин, значително понижава общия холестерол, Apo B, TG и повишава HDL-C в сравнение с плацебо. Езетимиб или плацебо, добавени към терапията със статин, понижават медианната стойност на С-реактивния белтък съответно с 10% или 0% спрямо изходното ниво.

В две, двойнослепи, рандомизирани плацебо-контролирани 12-седмични проучвания при 1 779 пациенти с първична хиперхолестеролемия езетимиб 10 mg значително понижава общия холестерол (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) и TG (8%) и повишава HDL-C (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение, езетимиб не повлиява плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини A, D и E, няма ефект върху протромбиновото време и подобно на други липидопонижаващи средства, не нарушава образуването на адренокортикалните стероидни хормони.

Розувастатин/Езетимиб

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е 6-седмично, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово клинично изпитване, което оценява безопасността и ефикасността на 10 mg езетимиб, добавени към постоянна терапия с розувастатин спрямо терапия с повишаване на дозата на розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n=440). Обобщените данни показват, че езетимиб, добавен към постоянна терапия с розувастатин 5 mg или 10 mg, понижава LDL-холестерола с 21%. За разлика от това, удвояването на дозата на розувастатин до 10 mg или 20 mg понижава LDL-холестерола с 5,7% (междугрупова разлика 15,2%, p <0,001). Езетимиб плюс розувастатин 5 mg понижава LDL-холестерола повече, отколкото розувастатин 10 mg (12,3% разлика, p <0,001), а езетимиб плюс розувастатин 10 mg намалява LDL-холестерола повече, отколкото розувастатин 20 mg (разлика 17,5%, p <0,001).

Проведено е 6-седмично, рандомизирано проучване за изследване на ефикасността и безопасността на розувастатин 40 mg самостоятелно или в комбинация с езетимиб 10 mg при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, получаващи розувастатин/езетимиб, отколкото само розувастатин, достигат дефинираната в NCEP, панел III за лечението на възрастни (Adult Treatment Panel III, ATP III) целева стойност за LDL-холестерола (<2,6 mmol/l [100 mg/dl], 94,0% спрямо 79,1%, p <0,001) и оптималната целева стойност за LDL-холестерола (<1,8 mmol/l [70 mg/dl]) (79,6% спрямо 35,0%, p<0,001). Комбинацията розувастатин/езетимиб понижава LDL-холестерола значително повече от

розувастатин (-69,8% спрямо -57,1%, p <0,001). Другите компоненти на липидния/липопротеиновия профил са също значително (p <0,001) подобрени при розувастатин/езетимиб.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ко-Розвера във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употребата при педиатричната популация).

5.2 Фармакокинетични свойства

Розувастатин

Абсорбция
Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение
Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място на синтеза на холестерол и клирънса на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно с албумина.

Биотрансформация
Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за метаболизма, базиран на цитохром P450. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са метаболитите N-дезметил и лактон. Метаболитът N-дезметил е с приблизително 50% по-малко активен от розувастатин, докато лактоновата форма се счита за клинично неактивна. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Елиминиране
Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фецеса (състоящо се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретират непроменени в урината. Плазменият елиминационен полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Геометричната средна стойност на плазмения клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност/нелинейност
Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промени във фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

Специални популации:

Възраст и пол
Липсва клинично значим ефект на възрастта или пола върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна или по-ниска от тази при възрастни доброволци (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

Раса
Фармакокинетичните проучвания показват, че при лица от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци), се наблюдава 2-кратно повишаване на средните стойности на AUC и C_{max} в сравнение с лица от кавказката раса; лицата от азиатско-индийски произход показват приблизително 1,3-кратно увеличение на средните стойности на AUC и C_{max}. Популационен фармакокинетичен анализ не разкрива клинично значими разлики във фармакокинетиката между групите от кавказката и черната раса.

Бъбречно увреждане
В проучване при лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не повлиява плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лицата с тежко увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), обаче, имат 3-кратно увеличение на плазмената концентрация и 9-кратно увеличение на концентрацията на N-дезметил метаболита, в сравнение със здрави доброволци. Плазмените концентрации на розувастатин в равновесното състояние при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи, в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане
В проучване при лица с различна степен на чернодробно увреждане няма данни за повишена експозиция на розувастатин при пациентите с резултат 7 или по-нисък по скалата на Child-Pugh. Двама пациента с резултати 8 и 9 по скалата на Child-Pugh, обаче, показват най-малко 2-кратно повишаване на системната експозиция в сравнение с пациентите с по-ниски резултати по скалата на Child-Pugh. Липсва опит при лица с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм
Диспозицията на HMG-COA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, включва транспортерните протеини OATPIB1 и BCRP, кодирани от SLCO1B1 ген (OATPIB1) и ABCG2 ген (BCRP). Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA, са свързани с приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция (AUC) на розувастатин или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипове (SLCO1B1 c. 521CC или ABCG2 c.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация
Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (приложен под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 години или от 6 до17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е отчетена като предвидима по отношение на дозата и времето за 2-годишния период.

Езетимиб

Абсорбция
След перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира с фармакологично активен фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се проявяват в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо в подходяща за инжектиране водна среда.

Едновременният прием на храна (храни с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не повлиява пероралната бионаличност на езетимиб, когато се прилага като таблетки от 10 mg езетимиб. Езетимиб може да се прилага със или без храна.

Разпределение
Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно до 99,7% и 88 до 92% с плазмените

протеини при хора.

Биотрансформация
Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез конюгация с глюкуронид (фаза II реакция) с последваща жлъчна екскреция. Минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция) се наблюдава при всички оценявани животински видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни, открити в плазмата, съставляващи съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране
След перорално приложение на ^{14}C-езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се откриват съответно във фецеса и урината за 10-дневен период на събиране. След 48 часа липсват доловими нива на радиоактивност в плазмата.

Специални популации:

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на езетимиб е сходна между децата ≥6 години и възрастните. Липсват фармакокинетични данни за педиатричната популация <6 години. Клиничният опит при деца и юноши включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

Старческа възраст
Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациентите в старческа възраст (≥65 години), отколкото при младите (18 до 45 години). Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между старите и младите индивиди, лекувани с езетимиб. Поради това, при пациенти в старческа възраст не се налага коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане
След единична доза от 10 mg езетимиб средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7-кратно при пациентите с леко чернодробно увреждане (резултат 5 или 6 по скалата на Child-Pugh), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (резултати 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 4-кратно в Ден 1 и Ден 14, в сравнение със здрави индивиди. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (резултат по скалата на Child-Pugh >9), езетимиб не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане
След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n=8, средна стойност на CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5-кратно, в сравнение със здрави индивиди (n=9). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

При един допълнителен пациент в това проучване (с бъбречна трансплантация и приемащ множество медикаменти, включително циклоспорин) се наблюдава 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб.

Пол
Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при

жените, отколкото при мъжете. Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Поради това, не се налага коригиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Розувастатин

Неклиничните данни за розувастатин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфичните изследвания за въздействие върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са, както следва: при проучванията за токсичност при многократно прилагане хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин, се наблюдават при мишки, плъхове, и в по-малка степен с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност се наблюдава при маймуни и кучета, при по-високи дози. Репродуктивна токсичност се наблюдава при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките, при токсични за майката дози, като системните експозиции са няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.

Езетимиб

Изследванията върху хроничната токсичност на езетимиб при животни не откриват целеви органи за токсичните ефекти. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб (≥ 0,03 mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка се увеличава с коефициент 2,5 до 3,5. Въпреки това, при едногодишно проучване върху кучета с дози до 300 mg/kg/ден не се наблюдава повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хора не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

При проучвания с едновременно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са по същество обичайно свързаните със статините. Някои от токсичните ефекти са по-изразени от наблюдаваните по време на лечението само със статини. Това се обяснява с фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременното приложение. В клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Миопатия се появява при плъхове само след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статините и 500 до 2 000 пъти стойността на AUC за активните метаболити).

В серия от *in vivo* и *in vitro* анализи езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не показва генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове и е установено, че той не е тератогенен при плъхове или зайци и не засяга пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/ден. Едновременното приложение на езетимиб и статини не е тератогенно при плъхове. При бременни зайци се наблюдават малък брой скелетни деформации (слети гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени). Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална (E460)
Лактоза
Манитол (E421)
Кросповидон тип A
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат (E470b)
Повидон K30
Натриев лаурилсулфат (E487)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Филмово покритие:
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Железен оксид, жълт (E172) – за 10 mg/10 mg, 15 mg/10 mg и 30 mg/10 mg
Железен оксид, червен (E172) – за 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/10 mg и 40 mg/10 mg
Железен оксид, черен (E172) – за 30 mg/10 mg и 40 mg/10 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Розвера 5 mg/10 mg - Рег. № 20190014
Ко-Розвера 10 mg/10 mg - Рег. № 20190015

Ко-Розвера 15 mg/10 mg - Рег. № 20190016
Ко-Розвера 20 mg/10 mg - Рег. № 20190017
Ко-Розвера 30 mg/10 mg - Рег. № 20250331
Ко-Розвера 40 mg/10 mg - Рег. № 20190018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29.01.2019
Дата на първо разрешаване на 30 mg/10 mg: 12.11.2025
Дата на последно подновяване: 04.09.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16 Януари 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.