

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ROSUVASTATIN ACTAVIS 5 mg apvalkotās tabletes

ROSUVASTATIN ACTAVIS 10 mg apvalkotās tabletes

ROSUVASTATIN ACTAVIS 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Katra tablete satur 10 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Katra tablete satur 20 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 5 mg tablete satur 32,15 mg laktozes monohidrāta.

Katra 10 mg tablete satur 64,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra 20 mg tablete satur 128,60 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

5 mg tabletes:

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, kuru diametrs ir 5,5 mm, ar iespaidumu "ST 1" vienā pusē.

10 mg tabletes:

Sārtas, apaļas, abpusēji izliektas, kuru diametrs ir 7 mm, ar iespaidumu "ST 2" vienā pusē.

20 mg tabletes:

Sārtas, apaļas, abpusēji izliektas, kuru diametrs ir 9 mm, ar iespaidumu "ST 3" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmijas ārstēšana

Rosuvastatin Actavis ir indicēts primāras hiperholesterinēmijas (IIa tips, tajā skaitā heterozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas) vai jaukta dislipidēmijas (IIb tips) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma, kā papildlīdzekli diētai, ja atbildes reakcija uz diētas ievērošanu un cita veida nemedikamentozo terapiju (piemēram, fiziska aktivitāte, ķermeņa masas pazemināšana) nav pietiekama.

Rosuvastatin Actavis ir indicēts homozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanai kā papildlīdzekli diētai un citām lipīdu līmeni pazeminošām ārstēšanas metodēm (piemēram, ZBL aferēzei) vai, ja šādas ārstēšanas metodes nav pietiekamas.

Kardiovaskulāru notikumu profilakse

Rosuvastatin Actavis ir indicēts nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu profilaksē pacientiem, kuriem ir augsts pirmā kardiovaskulārā notikuma risks (skatīt apakšpunktu 5.1), kā papildlīdzekli citu riska faktoru korekcijai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms terapijas uzsākšanas, pacientam ir jānozīmē standarta holesterīnu pazeminoša diēta, kas jāturpina arī ārstēšanas laikā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši terapijas mērķim un pacienta atbildes reakcijai, izmantojot pieņemtās vadlīnijas.

Hiperholesterinēmijas ārstēšana

Ieteicamā sākuma deva ir 5 mg vai 10 mg, ko lieto iekšķīgi, vienu reizi dienā gan pacientiem, kuri uzsāk statīnu terapiju, gan pacientiem, kuri iepriekš lietojuši citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Izvēloties sākuma devu, jāņem vērā katra pacienta holesterīna līmenis un iespējamais kardiovaskulārais risks, kā arī iespējamais blakusparādību risks (skatīt zemāk). Ja nepieciešams, pēc 4 nedēļām devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim (skatīt apakšpunktu 5.1). Ņemot vērā pieaugošo ziņojumu skaitu par blakusparādībām 40 mg devai, salīdzinājumā ar mazākām devām (skatīt apakšpunktu 4.8), devas palielināšanu līdz maksimālajai devai (40 mg) drīkst apsvērt vienīgi pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju, kuriem ir palielināts kardiovaskulāru notikumu risks (it īpaši ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumā), un kuriem terapijas mērķi neizdodas sasniegt ar 20 mg, kā arī tiks veikta regulāra novērošana (skatīt apakšpunktu 4.4). 40 mg devas lietošanu ir ieteicams uzsākt speciālista uzraudzībā.

Kardiovaskulāru notikumu profilakse

Kardiovaskulāro notikumu riska samazinājuma pētījumā izmantoja 20 mg devu dienā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pediātriskā populācija

Bērnu ārstēšanu drīkst veikt tikai speciālists.

Bērni un pusaudži vecumā no 10 līdz 17 gadiem (zēni, kuri atbilst Tannera II vai augstākai fāzei, un meitenes, kurām pirmā menstruācija bijusi ne mazāk kā pirms 1 gada)

Bērniem un pusaudžiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju parastā sākuma deva ir 5 mg dienā. Parastā deva ir robežās no 5 līdz 20 mg, ko lieto iekšķīgi, vienu reizi dienā. Atkarībā no individuālās atbildes reakcijas un panesības bērnam, devas palielināšana jāveic, vadoties pēc ieteikumiem par bērnu ārstēšanu (skatīt apakšpunktu 4.4). Pirms rosuvastatīna terapijas uzsākšanas bērniem un pusaudžiem jāsak ievērot standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai; šādu diētu jāturpina ievērot visā rosuvastatīna terapijas laikā. Šajā populācijā nav veikti pētījumi par drošību un efektivitāti, lietojot devas, kas lielākas par 20 mg.

Bērni, kuri jaunāki par 10 gadiem

Pieredze par bērniem vecumā līdz 10 gadiem ir ierobežota tikai ar nelielu skaitu bērnu (vecumā no 8 līdz 10 gadiem) ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju. Tādēļ, Rosuvastatin Actavis nav ieteicams lietot bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Pacientiem, kuri vecāki par 70 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.4). Saistībā ar vecumu nav nepieciešama cita devas pielāgošana.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <60 ml/min) ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 40

mg deva ir kontrindicēta. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem Rosuvastatin Actavis ir kontrindicēts pie visām devām (skatīt apakšpunktu 4.3 un apakšpunktu 5.2).

Devas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Pacienti ar vērtējumu 7 punkti vai mazāk pēc *Child-Pugh* klasifikācijas nepalielinājās rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība. Tomēr, palielināta sistēmiskā iedarbība tika novērota pacientiem ar vērtējumu 8 un 9 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt apakšpunktu 5.2). Šādiem pacientiem jāapsver nepieciešamība novērtēt nieru darbību (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav pieredzes par lietošanu pacientiem ar vērtējumu virs 9 punktiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Rosuvastatin Actavis ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Rase

Āzijas izcelsmes pacientiem novērota palielināta sistēmiskā iedarbība (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2). Āzijas izcelsmes pacientiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. 40 mg deva šiem pacientiem ir kontrindicēta.

Deva pacientiem ar miopātijas predisponējošiem faktoriem

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar miopātijas predisponējošiem faktoriem, ir 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dažiem no šiem pacientiem 40 mg deva ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietošanas veids

Rosuvastatin Actavis var lietot jebkurā diennakts laikā, ēdienreīžu laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3 Kontrindikācijas

Rosuvastatin Actavis ir kontrindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem ar aktīvu aknu slimību, ieskaitot neizskaidrojamu, ilgstošu seruma transamināžu paaugstināšanos un jebkādu seruma transamināžu paaugstināšanos, ja rādītāji pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) vairāk kā 3 reizes;
- pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- pacientiem ar miopātiju;
- pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu;
- grūtniecēm un mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto piemērotu kontracepciju.

40 mg deva ir kontrindicēta pacientiem ar noslieci uz miopātiju/rabdomiolīzi. Šie faktori ir:

- vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min);
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitāte anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana;
- gadījumi, kad var palielināties aktīvas vielas koncentrācija plazmā;
- Āzijas izcelsmes pacienti;
- vienlaicīga fibrātu lietošana (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.5 un 5.2).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri lieto lielākas rosuvastatīna devas, it īpaši 40 mg, ir novērota proteīnūrija, nosakot ar teststrēmelmēm, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Tā parasti ir pārejoša vai periodiska. Proteīnūrija nav priekšvēstnesis akūtai vai progresējošai nieru saslimšanai (skatīt apakšpunktu 4.8). Pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot 40 mg devu, saņemti biežāki ziņojumi par nopietnām nieru blakusparādībām. Pacientiem, kuri lieto 40 mg, regulāro pārbaudi laikā jāapsver nepieciešamība izvērtēt nieru darbību.

Ietekme uz skeleta-muskuļu sistēmu

Lietojojot pacientiem rosuvastatīnu visu devu diapazonā, it īpaši devas, kas lielākas par 20 mg, novērota ietekme uz skeleta – muskuļu sistēmu, piemēram, mialģija, miopātija un retos gadījumos rabdomiolīze. Ļoti reti rabdomiolīzes gadījumi ziņoti, lietojot ezetimibu kombinācijā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5) un, lietojot šo kombināciju, jāievēro piesardzība.

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, pēcreģistrācijas pieredzē ziņojumi par rabdomiolīzes gadījumiem saistībā ar rosuvastatīna lietošanu ir biežāki ar 40 mg devu.

Kreatīnkināzes noteikšana

Kreatīnkināzes (KK) līmeni nevajadzētu noteikt pēc aktīvas fiziskās slodzes vai, ja pastāv cits KK līmeņa paaugstināšanos veicinošs iemesls, kas varētu traucēt pareizai rezultāta izvērtēšanai. Ja pirms terapijas uzsākšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz ANR), pārbaude jāatkārto 5 - 7 dienu laikā, lai apstiprinātu rezultātus. Ja atkārtotās pārbaudes apstiprina, ka KK līmenis ir >5x virs ANR, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, īpaša piesardzība jāievēro, nozīmējot rosuvastatīnu pacientiem ar noslieci uz miopātiju/rabdomiolīzi. Šie faktori ir:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitāte anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana;
- vecums >70 gadiem;
- gadījumi, kad var palielināties koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 5.2);
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

Šiem pacientiem jāizvērtē terapijas riska attiecība pret iespējamo ieguvumu un ieteicama veikt klīnisku novērošanu. Ja KK līmenis pirms terapijas sākuma ir ievērojami paaugstināts (> 5x ANR), terapiju nedrīkst uzsākt.

Terapijas laikā

Pacientus jālūdz nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, vājumu vai krampjiem, it īpaši, ja šos simptomus pavada savārgums vai drudzis. Šiem pacientiem jānosaka KK līmenis. Terapija ir jāpārtrauc, ja KK koncentrācija ir ievērojami paaugstināta (> 5x ANR) vai arī, ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir ≤ 5x ANR). Ja simptomi izzūd un KK koncentrācija atgriežas normas robežās, tad var apsvērt atsākt terapiju ar rosuvastatīnu vai alternatīvu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot viszemāko ieteicamo devu un turpinot rūpīgu pacienta novērošanu.

Asimptomātiskiem pacientiem regulāra KK līmeņa novērošana nav nepieciešama.

Klīniskos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot rosuvastatīnu kopā ar kādu citu līdzekli, nenovēroja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr, pacientiem, kuri saņēma citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem, tajā skaitā gemfibrozilu, ciklosporīnu, nikotīnskābi, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, proteāzes inhibitoriem un makrolīdu grupas antibiotiskajiem līdzekļiem, tika novērots palielināts miozīta un miopātijas sastopamības biežums. Lietojot gemfibrozilu vienlaicīgi ar kādu no HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, palielinās miopātijas risks. Tādēļ nav ieteicams lietot rosuvastatīna vienlaicīgi ar gemfibrozilu. Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē ieguvums no lipīdu līmeņa tālākām izmaiņām pret iespējamo risku, lietojot šādu kombināciju. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu. (Skatīt apakšpunktu 4.5 un apakšpunktu 4.8).

Rosuvastatīnu nedrīkst lietot pacientam ar akūtu, nopietnu slimību, kas liecina par miopātiju vai veicina sekundāras nieru mazspējas rašanos rbdomiolīzes dēļ (piemēram, sepse, hipotensija, invazīva operācija, trauma, smagi vielmaiņas, endokrīnās sistēmas un elektrolītu līdzsvara traucējumi; vai nekontrolēti krampji).

Ietekme uz aknām

Tāpat kā citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, arī rosuvastatīnu uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri lieto lielu daudzumu alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība. Ieteicams pirms terapijas uzsākšanas un pēc 3 terapijas mēnešiem veikt aknu darbības pārbaudi. Ja seruma transamināžu rādītāji normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 3 reizes, rosuvastatīna lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina deva. Pēc reģistrācijas pieredzē ziņojumi par nopietnu ietekmi uz aknām (galvenokārt palielināts aknu transamināžu līmenis) ir biežāki lietojot 40 mg devu.

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

Rase

Farmakokinētikas pētījumi liecina par pastiprinātu iedarbību Āzijas izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar balto rasi (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2).

Proteāzes inhibitori

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana kopā ar proteāzes inhibitoriem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Laktozes nepanesamība

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Intersticiāla plaušu slimība

Lietojot dažus statīnus, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, it īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.8). Iespējamās pazīmes var būt elpas trūkums, neproduktīvs klepus un vispārēja veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, statīnu terapija jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pētījumi liecina, ka statīnu grupas zāles palielina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar palielinātu diabēta risku, var izraisīt hiperglikēmiju, kad nepieciešama standarta diabēta aprūpe. Šo risku tomēr atsver statīnu izraisītais asinsvadu slimības riska

samazinājums, un tāpēc tas nav par iemeslu terapijas pārtraukšanai. Hiperglikēmijas riska grupas pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 līdz 6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, palielināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) nepieciešama klīniska un bioķīmiska novērošana atbilstoši nacionālajām vadlīnijām).

JUPITER pētījumā kopējais cukura diabēta sastopamības biežums rosuvastatīna grupā bija 2,8 % un 2,3 % placebo grupā, galvenokārt pacientiem ar glikozes līmeni 5,6 līdz 6,9 mmol/l tukšā dūšā.

Bērni

Lineārās augšanas (auguma garuma), ķermeņa masas, KMI (ķermeņa masas indeksa) un dzimumbrieduma sekundāro rādītāju novērtēšana pēc Tannera skalas bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri lieto rosuvastatīnu, aprobežojas ar viena gada periodu. Pēc 52 nedēļas ilgas ārstēšanas ar pētāmajām zālēm netika novērota ietekme uz augšanu, ķermeņa masu, KMI vai dzimumbriedumu (skatīt apakšpunktu 5.1). Klīnisko pētījumu pieredze ar bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem ir ierobežota un nav zināma rosuvastatīna ietekme uz pubertāti ilgtermiņā (>1 gads).

Klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma rosuvastatīnu 52 nedēļas ilgi, biežāk nekā klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem novēroja KK līmeņa palielināšanos $>10 \times \text{ANR}$, un muskuļu simptomātiku pēc fiziskās slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ciklosporīns: Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC bija vidēji 7 reizes augstāks nekā veseliem brīvprātīgajiem (skatīt apakšpunktu 4.3). Vienlaicīga lietošana neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Vitamīna K antagonisti: Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, arī Rosuvastatin Actavis lietošanas uzsākšana vai devas palielināšana pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto vitamīna K antagonistus (piemēram, varfarīnu vai citu kumarīna antikoagulantu) var izraisīt INR (*International Normalised Ratio*) paaugstināšanos. Rosuvastatīna lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR pazemināšanos. Šādos gadījumos ieteicams novērot INR.

Ezetimibs: Vienlaicīga rosuvastatīna un ezetimiba lietošana neizmainīja abu šo zāļu AUC vai C_{max} izmaiņas. Tomēr, nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību (blakusparādības) starp rosuvastatīnu un ezetimibu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gemfibrozils un citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi: Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (skatīt apakšpunktu 4.4). Pamatojoties uz specifisku mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiski nozīmīga mijiedarbība ar fenofibrātu, tomēr iespējama farmakodinamiska mijiedarbība. Gemfibrozils, fenofibrāts, citi fibrāti un lipīdus pazeminošās niacīna (nikotīnskābes) devas (> vai vienāda ar 1 g/dienā), lietojot vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, palielina miopātijas risku, iespējams tāpēc, ka šīs zāles var izraisīt miopātiju arī lietojot tās monoterapijā. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.3 un apakšpunktu 4.4). Arī šiem pacientiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg.

Proteāzes inhibitori: Lai arī nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību. Farmakokinētiskajā pētījumā vienlaicīga 20 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (400 mg lopinavīra/100

mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veseliem brīvprātīgiem bija saistīta ar apmēram attiecīgi divas un piecas reizes palielinātu rosuvastatīna līdzsvara stāvokļa AUC(0-24) un C_{max} . Tādēļ, nav ieteicama vienlaicīga rosuvastatīna lietošana HIV pacientiem, kuri lieto proteāzes inhibitorus (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Antacīdi: Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīda suspensiju, rosuvastatīna koncentrācija plazmā samazinājās par apmēram 50 %. Šis efekts mazinājās, lietojot antacīdu 2 stundas pēc rosuvastatīna. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.

Eritromicīns: Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar eritromicīnu, rosuvastatīna AUC_(0-t) samazinājās par 20 % un C_{max} samazinājās par 30 %. Šo mijiedarbība var izraisīt pastiprinātā eritromicīna ietekme uz zarnu motilitāti.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/hormonaizstājterapija (HAT): Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem, etinilestradiola un norgestrela AUC līmenis palielinājās attiecīgi par 26 % un 34 %. Šis palielinātais līmenis plazmā jāņem vērā izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par vienlaicīgu rosuvastatīna un HAT lietošanu cilvēkiem, tādēļ nevar izslēgt līdzīgu efektu. Tomēr šī kombinācija tika plaši lietota sievietēm klīniskajos pētījumos un tai bija laba panesamība.

Citas zāles: Pamatojoties uz specifisku mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar digoksīnu.

Citohroma P450 enzīmi: *In vitro* un *in vivo* pētījumi liecina, ka rosuvastatīns nav ne citohroma P450 izoenzīmu inhibitors, ne arī induktors. Turklāt, rosuvastatīns ir vājš šo izoenzīmu substrāts. Nav novērota klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitors). Vienlaicīga itrakonazola (CYP3A4 inhibitors) un rosuvastatīna lietošana izraisīja rosuvastatīna AUC paaugstināšanos par 28 %. Šī nelielā palielināšanās nav klīniski nozīmīga. Tādēļ nav sagaidāma zāļu mijiedarbība citohroma P450 mediētā metabolisma dēļ.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Rosuvastatīna lietošana ir kontrindicēta grūtniecēm un mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi.

Tā kā augļa attīstībai holesterīns un citi holesterīna biosintēzes produkti ir būtiski, HMG-CoA reduktāzes inhibīcijas potenciālais risks ir lielāks nekā ieguvums no terapijas grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie pierādījumi par reproduktīvo toksicitāti ir ierobežoti (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par zāļu izdalīšanos mātes pienā cilvēkiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu rosuvastatīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pamatojoties uz tā farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka rosuvastatīns varētu ietekmēt šo spēju. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot

mehānismus, jāņem vērā, ka terapijas laikā iespējams reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Rosuvastatīna izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos mazāk nekā 4 % ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu izstājās no klīniskajiem pētījumiem blakusparādību dēļ.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas viedā.

Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem un plašu pēcreģistrācijas pieredzi, zemāk sniegtā tabula atspoguļo rosuvastatīna blakusparādību profilu. Zemāk minētas blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmām (OS).

Blakusparādību sastopamības biežums ir definēts sekojoši:

Bieži (>1/100 līdz <1/10)

Retāk (>1/1 000 līdz <1/100)

Reti (>1/10 000 līdz <1/1 000)

Ļoti reti (<1/10 000)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

1. tabula. Blakusparādības, pamatojoties uz informāciju, kas iegūta klīniskajos pētījumos, un pēcreģistrācijas pieredzi

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā angioedēma		
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Cukura diabēts ¹				
Psihiskie traucējumi					Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis			Polineuropātija Atmiņas zudums	Miega traucējumi (tajā skaitā bezmiegs un nakts murgi)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības					Klepus Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta	Aizcietējums Slikta dūša		Pankreatīts		Caureja

<i>traucējumi</i>	Sāpes vēderā				
			Palielināts aknu transamināžu līmenis	Dzelte Hepaīts	
		Nieze Izsitumi Nātrene			Stīvensa – Džonsona sindroms
	Mialģija		Miopātija (tajā skaitā mikoze) Rabdomiolīze	Artralģija	
				Hematūrija	
				Ginekomastija	
	Astēnija				Tūska
¹ Sastopamības biežums būs atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes koncentrācija tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m ² , palielināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).					

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, blakusparādību sastopamības biežums ir atkarīgs no devas.

Ietekme uz nierēm: Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar rosuvastatīnu, ir novērota proteīnūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Mazāk kā 1 % pacientu, kuri lietoja 10 vai 20 mg un apmēram 3 % pacientu, kuri lietoja 40 mg, terapijas laikā tika novērots olbaltumvielu piejaukums urīnā (sākot no 0 vai olbaltumvielu zīmēm līdz „++” vai vairāk). Nelielas pārmaiņas no 0 vai olbaltumvielu zīmēm līdz „+” ir novērotas, lietojot 20 mg devu. Vairumā gadījumu proteīnūrija, turpinot terapiju, samazinās vai izzūd spontāni. Datu, kas līdz šim iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, pārskats neliecina par cēlonisku saistību starp proteīnūriju un akūtu vai progresējošu nieru slimību.

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

Ietekme uz skeleta-muskuļu sistēmu: Pacientiem, kuri ārstēti ar rosuvastatīnu visu devu diapazonā, it īpaši ar devām, kas lielākas par 20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta-muskuļu sistēmu, piemēram, mialģija, miopātija (ieskaitot miozītu) un retos gadījumos arī rabdomiolīze, ar un bez akūtas nieru mazspējas.

Pacientiem, kuri lieto rosuvastatīnu, ir novērota no devas atkarīga KK līmeņa palielināšanās; vairumā gadījumu pārmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās ($>5x$ ANR), terapija jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ietekme uz aknām: Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, nelielam pacientu skaitam, kuri lietoja rosuvastatīnu, novēroja no devas atkarīgu transamināžu paaugstināšanos; vairums gadījumu bija viegli, asimptomātiski un pārejoši.

Lietojot dažus statīnus, ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- seksuāla disfunkcija;
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, it īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4);
- cīpslu bojājumu, dažkārt plīsumi.

Lietojot 40 mg devu, ir lielāks rabdomiolīzes, nopietnu nieru darbības traucējumu un nopietnu aknu darbības traucējumu (kas galvenokārt izpaužas kā palielināts aknu transamināžu līmenis) sastopamības biežums.

Bērni: 52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā bērniem un pusaudžiem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, kreatinīnkināzes līmeņa paaugstināšanos >10x ANR un muskuļu simptomus pēc fiziskās slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk (skatīt apakšpunktu 4.4). No citiem aspektiem, rosuvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoši pasākumi. Jānovēro aknu darbība un KK līmenis. Maz ticams, ka hemodialīze būs efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Seruma lipīdus reducējoši līdzekļi, monopreparāti, HMG-CoA reduktāzes inhibitori.

ATĶ kods: C10AA07

Darbības mehānisms

Rosuvastatīns ir selektīvs un konkurējošs HMG-CoA reduktāzes inhibitors (enzīms, kas ierobežo 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzīma A pārvēršanās ātrumu par mevalonātu - holesterīna prekursoru). Rosuvastatīna primārās darbības vieta ir aknas, kas ir mērķa orgāns holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Rosuvastatīns palielina ZBL šūnas virsmas receptoru skaitu aknās, veicinot ZBL saistīšanos un katabolismu, un tas nomāc LZBL sintēzi aknās, tādējādi samazinot kopējo LZBL un ZBL daļiņu skaitu.

Farmakodinamiskie efekti

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

2. tabula. Atbildes reakcija pret devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju (IIa un IIb tips) (pielāgota vidējā procentuālā novirze no sākotnējā līmeņa)

Deva	N	ZBL-H	Kopējais-H	ABL-H	TG	neABL-H	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeitisko efektu novēro 1 nedēļas laikā pēc terapijas sākšanas un 90 % no maksimālās atbildes reakcijas parasti tiek sasniegti 2 nedēļu laikā. Maksimālā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas pēc tam.

Klīniskā efektivitāte un drošība

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

Apvienotie III fāzes pētījumu dati liecina par rosuvastatīna efektivitāti ārstējot vairumu pacientu ar IIa un IIb hiperholesterīnēmiju (ar vidējo bāzes ZBL-H līmeni apmēram 4,8 mmol/l) atbilstoši atzītajiem Eiropas Aterosklerozes Asociācijas (EAA, 1998) vadlīniju mērķiem; apmēram 80 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 10 mg, sasniedza EAA ZBL-H līmeņa (<3 mmol/l) mērķa rādītājus.

Lielā pētījumā ar 435 pacientiem, kuriem ir heterozigota ģimenes hiperholesterīnēmija, tika lietoti 20 - 80 mg rosuvastatīna forsētas devas palielināšanas veidā. Visām devām konstatēja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem un ārstēšanu līdz mērķa rezultātiem. Pēc dienas devas palielināšanas līdz 40 mg (12 ārstēšanas nedēļā) ZBL-H līmenis pazeminājās par 53 %. 33 % pacientu sasniedza EAA ZBL-H līmeņa (<3 mmol/l) mērķa rādītājus.

Forsētas devas palielināšanas atklātā pētījumā izvērtēja 42 pacientu ar homozigotu ģimenes hiperholesterīnēmiju atbildes reakciju pret 20 - 40 mg rosuvastatīna. Kopējā populācijā ZBL-H pazeminājās vidēji par 22 %.

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu ir pierādīta papildus rosuvastatīna efektivitāte triglicerīdu samazināšanai, lietojot to kombinācijā ar fenofibrātu, un ABL-H līmeņa paaugstināšanai, lietojot to kombinācijā ar niacīnu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Multicentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (METEOR) 984 pacienti vecumā no 45 līdz 70 gadiem ar zemu koronārās sirds slimības risku (definēts kā Framingama risks < 10 % desmit gadu laikā) un vidējo ZBL-H līmeni 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), bet ar subklīnisku aterosklerozi (kas diagnosticēta, nosakot *CIMT* (*Carotid Intima Media Thickness* — miega artērijas vidējā slāņa biezums), tika randomizēti ārstēšanai vai nu ar 40 mg rosuvastatīna vienu reizi dienā, vai ar placebo 2 gadus ilgi. Rosuvastatīns ievērojami palēnināja maksimālā *CIMT* progresēšanas ātrumu 12 miega artērijas vietās, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem, kas bija -0,0145 mm gadā (95 % ticamības intervāls - 0,0196, - 0,0093; p<0,0001). Pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa rosuvastatīna grupā bija -0,0014 mm/gadā (-0,12 %/gadā (nenozīmīgi)), salīdzinot ar progresēšanu +0,0131 mm/gadā (1,12 %/gadā (p<0,0001)) placebo grupā. Nav pierādīta tieša savstarpēja saistība starp *CIMT* samazināšanos un kardiovaskulāro notikumu samazināšanos. METEOR pētījumā iesaistītie pacienti bija ar zemu kardiovaskulāras saslimšanas risku un nepārstāvēja mērķpopulāciju, kas lieto 40 mg rosuvastatīna. 40 mg deva jānozīmē tikai pacientiem ar smagu hiperholesterīnēmiju un augstu kardiovaskulāro slimību risku (skatīt apakšpunktu 4.2).

Statīnu lietošanas pamatojumā primārajai profilaksei (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*): (Iejaukšanās pētījums, kas izvērtēja rosuvastatīnu - *Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER)) pētījumā rosuvastatīna ietekmi uz galveno aterosklerotisko kardiovaskulāro slimību rašanos izvērtēja 17 802 vīriešiem (≥ 50 gadus veciem) un sievietēm (≥ 60 gadus vecām). Pētījuma dalībnieki tika randomizēti sadalīti saņemt placebo (n=8901) vai 20 mg rosuvastatīna vienu reizi dienā (n=8901) vidēji divus gadus ilgi.

Rosuvastatīna grupā, salīdzinājumā ar placebo grupu, ZBL-H līmenis pazeminājās par 45%

($p < 0,001$).

Post-hoc analizē augsta riska apakšgrupas pacientiem ar Framingama risku sākuma stāvoklī > 20 % (1558 indivīdi) rosuvastatīna terapijas grupā, salīdzinājumā ar placebo ($p=0,028$), novēroja kombinēta galauztādījuma kardiovaskulārās nāves, insulta un miokarda infarkta ievērojamu samazināšanos. Absolūtā riska samazināšanās pret notikumu skaitu 1000 pacientiem gadā bija 8,8. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā bija nemainīga ($p=0,193$). *Post-hoc* analizē augsta riska apakšgrupas indivīdiem (kopā 9302 indivīdi) ar SCORE risku sākuma stāvoklī $\geq 5\%$ (ekstrapolēti iekļaujamie pacienti, kuri vecāki par 65 gadiem) rosuvastatīna terapijas grupā, salīdzinājumā ar placebo, novēroja ievērojamu kardiovaskulārās nāves, insulta un miokarda infarkta kombinētā galauztādījuma samazināšanos ($p=0,0003$). Absolūtā riska samazināšanās pret notikumu skaitu 1000 pacientiem gadā bija 5,1. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā bija nemainīga ($p=0,076$).

JUPITER pētījumā zāles blakusparādību dēļ pārtrauca lietot 6,6 % indivīdu rosuvastatīna grupā un 6,2 % personu placebo grupā. Ārstēšanas pārtraukšanu visbiežāk izraisīja šādas blakusparādības: mialģija (0,3 % rosuvastatīna grupā, 0,2 % placebo grupā), sāpes vēderā (0,03 % rosuvastatīna grupā, 0,02 % placebo grupā) un izsitumi (0,02 % rosuvastatīna grupā, 0,03 % placebo grupā). Visbiežāk sastopamās blakusparādības, kuras novēroja biežāk vai tikpat bieži kā placebo grupā, bija šādas: urīnceļu infekcija (8,7 % rosuvastatīna grupā, 8,6 % placebo grupā), nazofaringīts (7,6 % rosuvastatīna grupā, 7,2 % placebo grupā), muguras sāpes (7,6 % rosuvastatīna grupā, 6,9 % placebo grupā) un mialģija (7,6 % rosuvastatīna grupā, 6,6 % placebo grupā).

Bērni

Dubultmaskētā, randomizētā, multicentru, placebo kontrolētā, 12 nedēļu ilgā pētījumā ($n=176$, 97 vīriešu dzimuma un 79 sieviešu dzimuma pacienti), kam sekoja 40 nedēļu ($n=173$, 96 vīriešu dzimuma un 77 sieviešu dzimuma pacienti), atklātā, rosuvastatīna devas titrēšanas fāzē, pacienti vecumā no 10 līdz 17 gadiem (II-V stadija pēc Tannera iedalījuma, meitenes vismaz 1 gadu pēc mēnešreižu sākšanās) ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju saņēma rosuvastatīnu pa 5 mg, 10 mg un 20 mg vai placebo katru dienu 12 nedēļas ilgi un tad visi saņēma rosuvastatīnu katru dienu 40 nedēļas ilgi. Iekļaujot pētījumā, aptuveni 30 % pacientu bija 10 – 13 gadus veci un aptuveni 17 %, 18 %, 40 % un 25 % bija attiecīgi II, III, IV un V stadija pēc Tannera iedalījuma.

Rosuvastatīna grupā, lietojot 5 mg, 10 mg un 20 mg, ZBL-H līmenis pazeminājās attiecīgi par 38,3 %, 44,6 % un 50 % salīdzinot ar 0,7 % placebo grupā.

40 nedēļas beigās atklātajā, titrēšanā līdz mērķa sasniegšanai, lietojot devu ne lielāku par 20 mg vienu reizi dienā, 70 no 173 pacienti (40,5 %) bija sasnieguši ZBL-H mērķi - mazāku par 2,8 mmol/l.

Pēc pētījuma 52 ārstēšanas nedēļas netika novērota nekāda ietekme uz augšanu, ķermeņa masu, KMI un dzimumnobriešanu (skatīt apakšpunktu 4.4). Klīnisko pētījumu pieredze ar bērniem un pusaudžiem ir ierobežota un ilgstoša rosuvastatīna (> 1 gadu) ietekme uz pubertāti nav zināma. Šis pētījums ($n=176$) nav piemērots, lai salīdzinātu reti sastopamas blakusparādības.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maksimālā rosuvastatīna koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 5 stundu laikā pēc

iekšķīgas lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir apmēram 20 %.

Izkliede

Rosuvastatīns lielā daudzumā uzsūcas aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL-H klīrensa vieta. Rosuvastatīna izklijes tilpums ir apmēram 134 l. Aptuveni 90 % rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Rosuvastatīna metabolisms ir ierobežots (aptuveni 10 %). *In vitro* metabolisma pētījumi, izmantojot cilvēka hepatocītus, liecina, ka rosuvastatīns ir vājš citohroma P450 metabolisma substrāts. Galvenais iesaistītais izoenzīms bija CYP2C9, bet 2C19, 3A4 un 2D6 bija iesaistīti mazākā apmērā. Galvenie identificētie metabolīti ir N-dezmetil un laktona metabolīti. N-dezmetilmetabolīts ir apmēram par 50 % mazāk aktīvs nekā rosuvastatīns, turpretī laktona savienojums tiek uzskatīts kā klīniski neaktīvs. Rosuvastatīns sastāda vairāk nekā 90 % no cirkulējošā HMG-CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Eliminācija

Aptuveni 90 % rosuvastatīna devas izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem (sastāv no uzsūktās un neuzsūktās aktīvās vielas) un atlikusī daļa izdalās ar urīnu. Apmēram 5 % izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 19 stundas. Lietojot lielākas devas, eliminācijas pusperiods nepagarinās. Ģeometriskais vidējais plazmas klīrenss ir apmēram 50 litri stundā (variāciju koeficients 21,7 %). Līdzīgi citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, rosuvastatīna uzsūkšanās aknās piedalās membrānas transportētājs OATP-C. Transportētājam piemīt nozīmīga loma rosuvastatīna eliminācijā no aknām.

Linearitāte

Rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai. Nav izmaiņas farmakokinētiskajos parametros pēc vairākām dienas devām.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums: Vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē rosuvastatīna farmakokinētiku. Rosuvastatīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju bija līdzīga kā pieaugušajiem brīvprātīgajiem (skatīt zemāk sadaļā "Bērni").

Rase: Farmakokinētikas pētījumi liecina par aptuveni 2-kāršu vidējā AUC un C_{max} palielināšanos aziātiskas izcelsmes indivīdiem (japāņi, ķīnieši, filipīnieši, vjetnamieši un korejieši), salīdzinot ar balto rasi. Aziātiskas-indiešu izcelsmes pacientiem vidējais AUC un C_{max} palielinās aptuveni 1,3 reizes. Populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā baltās rases un tumšādaino grupās.

Nieru mazspēja: Pētījumā ar indivīdiem, kuriem bija dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi, viegla līdz vidēji smaga nieru slimība neietekmēja rosuvastatīna vai N-dezmetilmetabolīta koncentrāciju plazmā. Indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 30$ ml/min), salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, koncentrācija plazmā palielinājās 3 reizes un N-dezmetilmetabolīta koncentrācija palielinājās 9 reizes. Rosuvastatīna līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, bija apmēram par 50 % lielāka nekā veselīgiem brīvprātīgajiem.

Aknu mazspēja: Pētījumā ar indivīdiem (vērtējums 7 vai mazāks pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi, nenovēroja

pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību. Tomēr, 2 indivīdiem (vērtējums 8 un 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sistēmiskā iedarbība pastiprinājās vismaz 2 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas bija zemāks. Nav pieredzes par pacientiem ar vērtējumu virs 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Bērni: Farmakokinētiskie raksturlielumi bērnu vecuma pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju nav pilnībā aprakstīti. Mazs farmakokinētiskais pētījums ar rosuvastatīnu (lietojot tablešu veidā) 18 bērniem apstiprināja, ka iedarbība bērniem ir salīdzināma ar iedarbību pieaugušajiem. Turklāt, rezultāti liecina, ka nav sagaidāma liela atšķirība proporcioniāli lietotajai devai.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nav izvērtēti specifiski pētījumi par ietekmi uz hERG. Pētījumos ar dzīvniekiem, pie tādas iedarbības, kas līdzīga klīniskajai iedarbībai un iedarbības ilgumu, novērotas šādas blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos: atkārtotu devu toksicitātes pētījumos – pelēm, žurkām un suņiem (kuriem konstatēja mazāku ietekmi uz žultspūsli) tika novērotas histopatoloģiskas izmaiņas aknās, kas visdrīzāk saistītas ar rosuvastatīna farmakoloģisko iedarbību, bet šādas izmaiņas netika novērotas pērtiķiem. Turklāt, lietojot lielākas devas, pērtiķiem un suņiem tika novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem. Reproductīvā toksicitāte bija acīmredzama žurkām, kurām novēroja mazāku metienu, mazāku mazuļu svaru, kā arī samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot mātītei toksiskas devas, kuru sistēmiskā iedarbība vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības līmeni.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons (A tips)
Kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Makrogols 3350
Triacetīns
Karmīns (E120) (10 mg un 20 mg tabletēs)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH-AI un AI-AI blisteri: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 un 100 tabletes.

ABPE pudelītes, kas satur skābekļa absorbentu: 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

ROSUVASTATIN ACTAVIS 5 mg apvalkotās tabletes (12-0097)

ROSUVASTATIN ACTAVIS 10 mg apvalkotās tabletes (12-0098)

ROSUVASTATIN ACTAVIS 20 mg apvalkotās tabletes (12-0099)

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012.gada 16.aprīlis.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2012.gada oktobris.