ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ROSUVACARD 10 mg apvalkotās tabletes
ROSUVACARD 20 mg apvalkotās tabletes
ROSUVACARD 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ROSUVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10,4 mg rosuvastatīna kalcija, kas atbilst 10 mg rosuvastatīna *(Rosuvastatinum)*.
ROSUVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 20,8 mg rosuvastatīna kalcija, kas atbilst 20 mg rosuvastatīna *(Rosuvastatinum)*.
ROSUVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 41,6 mg rosuvastatīna kalcija, kas atbilst 40 mg rosuvastatīna *(Rosuvastatinum)*.

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.
ROSUVACARD 10 mg apvalkotās tabletes satur 60 mg laktozes monohidrāta.
ROSUVACARD 20 mg apvalkotās tabletes satur 120 mg laktozes monohidrāta.
ROSUVACARD 40 mg apvalkotās tabletes satur 240 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

ROSUVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: gaiši sārtas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju. Tableti var sadalīt vienādās devās.
ROSUVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: sārtas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.
ROSUVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: tumši sārtas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes**.**

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

<u>Hiperholesterinēmijas ārstēšana</u>
Primāra hiperholesterinēmija (IIa tips, izņemot heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju) vai jaukta dislipidēmija (IIb tips) pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuri vecāki par 10 gadiem, kā papildlīdzeklis diētai, ja atbildes reakcija uz diētas ievērošanu un cita veida nemedikamentozu ārstēšanu (piem., fizisku slodzi, svara samazināšanu) nav pietiekama.

Homozigotā ģimenes hiperholesterinēmija, kā papildlīdzeklis diētai un citām lipīdu līmeni pazeminošām ārstēšanas metodēm (piem., zema blīvuma lipoproteīdu (ZBL) aferēzei) vai, ja šāda veida ārstēšana pietiekama.

Kardiovaskulāru notikumu profilakse
Nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu profilaksei pacientiem, kuriem ir augsts pirmā kardiovaskulārā notikuma risks (skatīt apakšpunktu 5.1), papildus citu riska faktoru novēršanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas uzsākšanas pacientam jānozīmē standarta holesterīnu pazeminošā diēta, ko jāturpina visu terapijas laiku. Deva jāizvēlas katram pacientam individuāli atkarībā no terapijas mērķa un pacienta atbildes reakcijas, ievērojot pašlaik apstiprinātās vadlīnijas.

Rosuvastatīnu var lietot jebkurā dienas laikā, ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēšanas.

Hiperholesterinēmijas ārstēšana
Ieteicamā sākuma deva ir 5 mg vai 10 mg iekšķīgi vienu reizi dienā gan pacientiem, kuri nav lietojuši statīnus, gan pacientiem, kuri iepriekš lietojuši citu HMG CoA reduktāzes inhibitoru. 5 mg devu var iegūt, sadalot uz pusēm 10 mg tableti ar dalījuma līniju.
Izvēloties sākuma devu, jāņem vērā katra pacienta holesterīna līmenis un kardiovaskulārais risks, kā arī potenciālais blakusparādību risks (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Devas palielināšanu līdz nākošajam devas līmenim, ja nepieciešams, var veikt pēc 4 nedēļām (skatīt apakšpunktu 5.1). Ņemot vērā palielināto blakusparādību ziņojumu biežumu 40 mg devai, salīdzinot ar mazākām devām (skatīti apakšpunktu 4.8), devas titrēšana līdz maksimālajai devai 40 mg jāapsver tikai pēc vēl 4 nedēļu ārstēšanas un tikai pacientiem ar smagi izteiktu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro risku (īpaši ar ģimenes hiperholesterinēmiju), kuriem ārstēšanas mērķi nevar sasniegt ar 20 mg, un kuriem tiks nodrošināta regulāra kontrole (skatīt apakšpunktu 4.4). Uzsākot lietot 40 mg devu, ieteicama speciālista uzraudzība.

Kardiovaskulāro notikumu profilakse
Pētījumā par kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanu lietotā deva bija 20 mg dienā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pediatriskā populācija
Bērniem zāles tiek lietotas speciālista uzraudzībā.

Bērni un pusaudži no 10-17 gadiem (zēni, kuri pēc Tannera skalas (*Tanner Stage*) atbilst novērtējumam – II, un vairāk un meitenes, kurām pirmās mēnešreizes (*menarche*) sākušās vismaz pirms gada)
Bērniem un pusaudžiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju parasti sākuma deva ir 5 mg dienā. Parasti deva ir robežās no 5-20 mg perorāli vienu reizi dienā. Bērniem devas titrēšana jāveic saskaņā ar individuālo atbildes reakciju un panesamību, atbilstoši ārstēšanas ieteikumiem pediatrijas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar rosuvastatīnu, bērniem un pusaudžiem jānozīmē standarta holesterīnu pazeminošā diēta, kas jāturpina arī rosuvastatīna terapijas laikā. Nav pētījumu par 20 mg lielāku devu drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā.

40 mg tabletes nav piemērotas lietošanai bērniem.

Bērni, kuri jaunāki par 10 gadiem
Tā kā nelielā bērnu skaita dēļ (vecumā no 8 – 10 gadiem) ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju pieredze par lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem, ir ierobežota, rosuvastatīns nav ieteicams lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem
Pacientiem, kas vecāki par 70 gadiem (skatīt apakšpunktu 4.4), ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. Cita devas pielāgošana attiecībā uz vecumu nav nepieciešama.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju
Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) ieteicamā sākuma deva ir 5 mg. Pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju 40 mg deva ir kontrindicēta. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju rosuvastatīns ir kontrindicēts neatkarīgi no devas (skatīt apakšpunktu 4.3 un 5.2).

Devas pacientiem ar aknu mazspēju
Rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība nepalielinās pacientiem ar vērtējumu 7 vai mazāk pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Bet palielināta sistēmiskā iedarbība tika novērota pacientiem ar vērtējumu 8 vai 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt apakšpunktu 5.2). Šiem pacientiem jānovērtē nieru funkcija (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav lietošanas pieredzes pacientiem, kuriem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vērtējums ir virs 9. Rosuvastatīns ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Rase
Palielināta sistēmiskā iedarbība ir novērota aziātu izcelsmes pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Ieteicamā sākuma deva aziātu izcelsmes pacientiem ir 5 mg. Šiem pacientiem 40 mg deva ir kontrindicēta.

Devas pacientiem ar predispozīciju uz miopātiju
Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem uz miopātiju ieteicamā sākuma deva ir 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).
Dažiem no šiem pacientiem 40 mg deva ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Rosuvastatīns ir kontrindicēts:
- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret rosuvastatīnu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- pacientiem ar aktīvu aknu slimību, tostarp neizskaidrojamu persistējošu seruma transamināžu paaugstināšanos un jebkuru seruma transamināžu paaugstināšanos, ja tā vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR),
- pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <30 ml/min),
- pacientiem ar miopātiju,
- pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu,

- grūtniecības un zīdīšanas periodā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto piemērotu kontracepcijas metodi.

Deva 40 mg ir kontrindicēta pacientiem ar predisponējošiem faktoriem uz miopātiju/rabdomiolīzi. Šādi faktori ir:
- vidēji smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss <60 ml/min),
- hipotireoze,
- iedzimta muskuļu slimība personīgajā vai ģimenes anamnēzē,
- muskulatūras toksicitāte anamnēzē, kas saistīta ar cita HMG-CoA reduktāzes inhibitora vai fibrāta lietošanu,
- alkoholisms,
- situācijas, kad var paaugstināties koncentrācija serumā,
- aziātu izcelsmes pacienti,
- vienlaicīga fibrātu lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4, 4.5 un 5.2).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz nierēm
Pacientiem, kas lietoja lielākas rosuvastatīna devas, it īpaši 40 mg, tika novērota proteinūrija, izmantojot teststrēmeles, pārsvarā tubulāras izcelsmes, un vairumā gadījumu tā bija īslaicīga vai neregulāra. Proteinūrija neliecina par akūtu vai progresējošu nieru slimību (skatīt apakšpunktu 4.8). Pēc zāļu reģistrācijas ziņojumu biežums par nopietnām nieru komplikācijām ir lielāks, lietojot 40 mg devu. Kārtējās veselības stāvokļa pārbaudes laikā jāapsver nieru funkcijas novērtēšana pacientiem, kuri lieto 40 mg devu.

Ietekme uz muskuļiem
Ir ziņojumi par ietekmi uz muskuļiem, piemēram, mialģiju, miopātiju un, reti, rabdomiolīzi, pacientiem, kuri lietojuši jebkuras devas rosuvastatīnu, bet it īpaši devas, kas lielākas par 20 mg. Ļoti reti rabdomiolīzes gadījumi ziņoti, lietojot ezetimibu kombinācijā ar HMG–CoA reduktāzes inhibitoru. Nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5) un jāievēro piesardzība, lietojot šādu kombināciju.
Tāpat kā citiem HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, ziņojumi par rabdomiolīzes gadījumiem saistībā ar rosuvastatīna lietošanu praksē ir biežāki, lietojot 40 mg devu.

Kreatīnkināzes noteikšana
Kreatīnkināzes (KK) līmeni nevajadzētu noteikt pēc intensīvas fiziskas slodzes vai, ja pastāv cits KK līmeņa paaugstināšanās iemesls, jo tas varētu traucēt pareizai rezultāta izvērtēšanai. Ja pirms terapijas uzsākšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (ANR)), pārbaude jāatkārto 5-7 dienu laikā. Ja atkārtoti apstiprinās, ka KK līmenis > 5 reizes pārsniedz ANR, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas
Rosuvastatīnu, tāpat kā citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus, īpaši piesardzīgi jānozīmē pacientiem ar iepriekš pastāvošiem miopātiju/ rabdomiolīzi veicinošiem faktoriem. Šādi faktori ir:
- nieru funkcijas traucējumi,
- hipotireoze,
- pārmantotas muskuļu slimības ģimenes vai personīgajā anamnēzē,

- muskuļu toksicitātes pazīmes, lietojot kādu citu HMG–CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu anamnēzē,
- pārmērīga alkohola lietošana,
- vecums > 70 gadiem,
- situācijas, kurās var paaugstināties koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 5.2),
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

Šiem pacientiem jāizvērtē riska attiecība pret iespējamo guvumu un ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude. Ja pirms terapijas nozīmēšanas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (> 5x ANR), terapiju nedrīkst uzsākt.

Terapijas laikā
Pacienti ir jālūdz nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām sāpēm, vājumu vai krampjiem muskuļos, it īpaši, ja šos simptomus pavada savārgums vai drudzis. Šiem pacientiem jānosaka KK līmenis. Terapija ir jāpārtrauc, ja KK koncentrācija ir ievērojami paaugstināta (> 5 x ANR) vai, ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir </= 5 x ANR). Ja simptomi izzūd un KK koncentrācija kļūst normāla, tad var atsākt rosuvastatīna vai kāda cita HMG–CoA reduktāzes inhibitora terapiju, lietojot viszemāko ieteicamo devu un turpinot pacienta rūpīgu novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem regulāra KK līmeņa noteikšana nav nepieciešama.
Klīniskos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot rosuvastatīnu kopā ar kādu citu līdzekli, nekonstatēja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kas lietoja citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem, tostarp gemfibrozilu, ciklosporīnu, nikotīnskābi, azola pretsēnīšu līdzekļiem, proteāzes inhibitoriem un makrolīdu grupas antibiotikām, tika novērots palielināts miozīta un miopātijas biežums. Gemfibrozilu lietojot vienlaikus ar dažiem HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, paaugstinās miopātijas risks. Tādēļ rosuvastatīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar gemfibrozilu. Rosuvastatīnu lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē lipīdu līmeņa tālākas pazeminašanas guvums pret iespējamo šīs kombinācijas risku. Rosuvastatīna 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu. (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8). Rosuvastatīnu nedrīkst lietot pacientam ar akūtu, nopietnu slimību, kas liecina par miopātiju vai veicina sekundāras nieru mazspējas rašanos rabdomiolīzes dēļ (piemēram, sepse, hipotensija, liela operācija, trauma, smagi vielmaiņas, endokrīni un elektrolītu līdzsvara traucējumi vai nekontrolēti krampji).

Ietekme uz aknām
Tāpat kā citi HMG–CoA reduktāzes inhibitori, arī rosuvastatīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pastiprināti lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība. Pirms terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus ieteicams kontrolēt aknu funkcionālos testus. Rosuvastatīna lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina deva, ja seruma transamināžu rādītāji pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3 reizes. Lietojot praksē, ziņojumi par nopietnu ietekmi uz aknām (galvenokārt par palielinātu aknu transamināžu līmeni) ir biežāki 40 mg devai.
Pacientiem ar sekundāru hiperholesterinēmiju, ko izraisījusi hipotireoze vai nefrotiskais sindroms, pirms rosuvastatīna lietošanas jāārstē pamatsaslimšana.

Rase
Farmakokinētikas pētījumi parāda palielinātu ekspozīciju Āzijas izcelsmes pacientiem salīdzinot ar balto rasi (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.2).

Proteāzes inhibiori
Vienlaicīga lietošana kopā ar proteāzes inhibitoriem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Intersticiāla plaušu slimība
Ir atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību, saistībā ar dažu statīnu lietošanu, it īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.8). Raksturīgās pazīmes var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam varētu būt attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts
Ir dati, kas liecina, ka statīnu grupas preparāti paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem, kuriem ir palielināts diabēta risks, var radīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kad nepieciešama standarta diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver statīnu izraisītais vaskulārā riska samazinājums un tāpēc tas nevarētu būt par iemeslu statīnu terapijas pārtraukšanai. Riska grupas pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 – 6,9 mmol/l, ĶMI > 30 kg/m^2, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāveic gan klīniskā, gan bioķīmiskā novērošana atbilstoši nacionālajām vadlīnijām.

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

Pediatriskā populācija
Lineārās augšanas (auguma garuma), svara, ĶMI (ķermeņa masas indeksa) un sekundāro dzimumbrieduma pazīmju pēc Tannera skalas pediatriskiem pacientiem no 10 līdz 17 gadu vecumam, kuri lietoja rosuvastatīnu, novērtējums aprobežojas ar viena gada periodu. Pēc 52 pētījuma terapijas nedēļām netika konstatēta nekāda ietekme uz augšanu, svaru, ĶMI un dzimumnobriešanu (skatīt apakšpunktu 5.1). Klīnisko pētījumu pieredze ar bērniem un pusaudžiem ir ierobežota un ilgstoša rosuvastatīna (>1gadu) ietekme uz pubertāti nav zināma.

Klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, kuri 52 nedēļas saņēma rosuvastatīnu, KK līmeņa paaugstināšanos >10xANR un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk salīdzinājumā ar novērojumiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Zāles satur laktozes monohidrātu. Tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ciklosporīns: lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu, rosuvastatīna līmenis plazmā bija vidēji 7 reizes augstāks, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tādu pašu devu (skatīt apakšpunktu 4.3).
Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Vitamīna K antagonisti: uzsākot rosuvastatīna, tāpat kā citu HMG–CoA reduktāzes inhibitoru, terapiju vai palielinot devu, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto K vitamīna antagonistus (piemēram, varfarīnu vai citu kumarīna antikoagulantu), var paaugstināties INR

(International Normalised Ratio). Pārtraucot rosuvastatīna lietošanu vai samazinot devu, INR var pazemināties. Šādos gadījumos vēlams kontrolēt INR.

Gemfibrozils un citi lipīdus pazeminoši medikamenti: rosuvastatīnu lietojot vienlaikus ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna Cmax un AUC (skatīt apakšpunktu 4.4). Balstoties uz īpašu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiski nozīmīga mijiedarbība ar fenofibrātu, tomēr var rasties farmakodinamiska mijiedarbība. Gemfibrozils, fenofibrāts, citi fibrāti un lipīdus pazeminošās niacīna (nikotīnskābes) devas (> vai vienāda ar 1g/dienā) palielina miopātijas risku, ja tiek lietoti kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, iespējams tāpēc, ka tie var izraisīt miopātiju arī vieni paši. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4). Arī šiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg.

Ezetimibs: vienlaicīga rosuvastatīna un ezetimiba lietošana neizmainīja AUC vai C_{max} nevienam no abiem medikamentiem. Tomēr nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību starp rosuvastatīnu un ezetimibu, attiecībā uz blakusparādībām (skatīt apakšpunktu 4.4).

Proteāzes inhibitori: kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var izteikti pastiprināt rosuvasatīna iedarbību. Farmakokinētiskā pētījumā vienlaicīga 20 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (400 mg lopinavira/100 mg ritonavira) 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 rosuvasatatīna lietošana HIV pacientiem, kas lieto proteāzes inhibitorus (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Antacīdie līdzekļi: lietojot vienlaikus ar alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīda suspensiju, rosuvastatīna koncentrācija plazmā samazinājās aptuveni par 50%. Šis efekts mazinājās, lietojot antacīdu 2 stundas pēc rosuvastatīna. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.

Eritromicīns: lietojot vienlaikus ar eritromicīnu, rosuvastatīna $AUC_{(0–t)}$ samazinājās par 20% un C_{max} par 30%. Šī mijiedarbība ir saistīta ar eritromicīna pastiprinošo ietekmi uz zarnu motilitāti.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/ hormonaizstājterapija (HAT): lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar pretapaugļošanās līdzekļiem, paaugstinās etinilestradiola un norgestrela AUC līmenis attiecīgi par 26% un 34%. Šīs izmaiņas plazmā jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas. Nav pieejami farmakokinētikas dati par vienlaicīgu rosuvastatīna un HAT lietošanu, tādēļ nevar izslēgt līdzīgu efektu. Tomēr šī kombinācija tika plaši lietota sievietēm klīniskos pētījumos un tai bija laba panesamība.

Citas zāles: pamatojoties uz īpašu 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 induktors. Turklāt rosuvastatīns ir vājš šo izoenzīmu substrāts. Nav novērota klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitoru). Vienlaicīga

itrakonazola un rosuvastatīna lietošana izraisīja rosuvastatīna AUC paaugstināšanos par 28%, kas nav klīniski nozīmīga. Tādēļ nav sagaidāma medikamentu mijiedarbība ar citohromu P450 saistīta metabolisma dēļ.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Lietojot rosuvastatīnu grūtniecības laikā, var rasties smagas iedzimtas patoloģijas. Rosuvastatīns ir kontrindicēts grūtniecības un laktācijas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3). Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto atbilstoša kontracepcija.
Tā kā holesterīns un citi holesterīna biosintēzes produkti ir būtiski nepieciešami augļa attīstībai, HMG–CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas potenciālais risks ir lielāks nekā ieguvums no terapijas grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādījumi par reproduktīvo toksicitāti ir ierobežoti (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja pacientei iestājas grūtniecība rosuvastatīna lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.
Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par zāļu ekskrēciju pienā cilvēkiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par rosuvastatīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr pamatojoties uz farmakodinamiskām īpašībām, maz iespējams, ka rosuvastatīns varētu ietekmēt šo spēju. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka terapijas laikā var rasties reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Rosuvastatīna izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Kontrolētos klīniskos pētījumos mazāk nekā 4% ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu izstājās no klīniskiem pētījumiem blakusparādību dēļ.
Blakusparādību biežums tiek klasificēts sekojoši: ļoti bieži (≥1/10), bieži (>1/100, <1/10), retāk (>1/1000, <1/100), reti (<1/10 000, <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežums**	**Nevēlamās blakusparādības**
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp angioneirotiskā tūska
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Cukura diabēts[1]
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes Reibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Aizcietējums Slikta dūša Sāpes vēderā
	Reti	Pankreatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nieze Izsitumi Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu	Bieži	Mialģija

sistēmas traucējumi	Reti	Miopātija (tostarp miozīts) Rabdomiolīze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti reti	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Astēnija

[1] Biežums atkarīgs, vai ir riska faktori (glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā ≥ 5,6 mmol/l, ĶMI > 30 kg/m^2, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē), vai to nav.

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

Ietekme uz nierēm: Pacientiem, kuri lieto rosuvastatīnu, ir novērota proteinūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. <1% pacientu, kas lietoja 10 mg vai 20 mg un apmēram 3% pacientu, kuri lietoja 40 mg, terapijas laikā tika konstatētas olbaltumvielas urīnā (sākot no olbaltuma zīmēm līdz ++ vai vairāk). Nelielas pārmaiņas no olbaltuma zīmēm līdz "+" ir novērotas lietojot 20 mg devu. Vairumā gadījumu proteinūrija samazinās vai izzūd spontāni ilgstošas terapijas laikā. Dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos un lietošanā praksē, nenorāda uz cēlonisku sakarību starp proteīnūriju un akūtu vai progresējošu nieru slimību. Pacientiem, kas ārstēti ar rosuvastatīnu, ir novērota hematūrija; klīnisko pētījumu dati rāda, ka šādi gadījumi ir reti.

Ietekme uz skeleta muskuļiem: Pacientiem, kuri ārstēšanā lietojuši rosuvastatīnu jebkurā devā, bet it īpaši >20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija (tostarp miozīts) un reti – rabdomiolīze.
Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem ir novērota no devas atkarīga KK līmeņa palielināšanās; vairumā gadījumu pārmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās >5 x ANR, terapija jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Pieredze pēc zāļu plašas lietošanas uzsākšanas:
Papildus iepriekš minētajam, ir novērotas šādas blakusparādības pēc plašas rosuvastatīna lietošanas uzsākšanas:

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežums**	**Nevēlamās blakusparādības**
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nav zināms	Klepus Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nav zināms	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās
	Ļoti reti	Dzelte Hepatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu	Reti	Artralģija

sistēmas traucējumi		
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Polineiropātija Atmiņas zudums
Nieru un/vai urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hematūrija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nav zināms	Tūska

Ziņojumi par rabdomiolīzi, nopietniem nieru un aknu traucējumiem (galvenokārt aknu transamināžu paaugstināšanās) ir biežāki 40 mg devai.

Šādas blakusparādības ziņotas saistībā ar dažu statīnu lietošanu:
- Miega traucējumi, tostarp bezmiegs un murgi,
- Atmiņas zudums,
- Seksuāla disfunkcija,
- Depresija,
- Atsevišķi intersticiālu plaušu slimību gadījumi, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediatriskā populācija: 52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, KK līmeņa paaugstināšanos >10xANR un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk nekā pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.8). Citādā ziņā rosuvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem bija līdzīgs salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoša ārstēšana. Jāseko aknu funkcijai un jākontrolē KK līmenis. Hemodialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības
Farmakoterapeitiskā grupa: HMG–CoA reduktāzes inhibitors.
ATĶ kods: C10A A07.

Darbības mehānisms
Rosuvastatīns ir selektīvs un konkurējošs HMG–CoA reduktāzes (enzīma, kas ierobežo 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzīma A pārvēršanas ātrumu par mevalonātu, holesterīna priekšsavienojumu) inhibitors. Rosuvastatīna primārās darbības vieta ir aknas, kas ir mērķa orgāns holesterīna pazeminināšanai.
Rosuvastatīns palielina ZBL šūnas virsmas receptoru skaitu aknās, veicinot ZBL saistīšanu un katabolismu, un nomāc ĻZBL sintēzi aknās, tādējādi mazinot kopējo ĻZBL un ZBL daļiņu skaitu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rosuvastatīns mazina paaugstinātu ZBL-holesterīna, kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni un paaugstina ABL-holesterīna līmeni, kā arī pazemina ApoB, neABL-H, ĻZBL-H, ĻZBL-TG un palielina ApoA-I līmeni (skatīt 1. tabulu). Rosuvastatīns pazemina arī ZBL-H/ABL-H, kopējā H/ABL-H un neABL-H/ABL-H un ApoB/ApoA-I daudzumu.

1. 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 nedēļu 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
Rosuvastatīns ir efektīvs pieaugušo pacientu populācijai ar hiperholesterīnēmiju, ar vai bez trigliceridēmijas, neatkarīgi no rases, dzimuma vai vecuma, kā arī īpašām populācijas grupām, piemēram, diabēta pacientiem vai ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem.

Kopējie trešās fāzes pētījumu dati liecina par rosuvastatīna efektivitāti vairumam pacientu ar IIa un IIb hiperholesterinēmiju (ar vidējo bāzes ZBL-H līmeni - apmēram 4.8 mmol/l), atbilstoši Eiropas Aterosklerozes Asociācijas vadlīnijām (EAS, 1998). Ap 80% pacientu, kuri tika ārstēti ar 10 mg, sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-H līmenim (<3 mmol/l).

Forsētas devas palielināšanas atklātā pētījumā vērtēja 42 homozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu atbildes reakciju pret 20 – 40 mg rosuvastatīna. Kopējā populācijā ZBL–H pazeminājās vidēji par 22%.

Klīniskos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu, ir pierādīta rosuvastatīna papildus efektivitāte triglicerīdu samazināšanai, lietojot to kombinācijā ar fenofibrātu, un ABL-H līmeņa paaugstināšanai, lietojot to kombinācijā ar niacīnu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Tā kā rosuvastatīna pētījumi par mirstību un saslimstību nav vēl pabeigti, nav pierādīta rosuvastatīna spēja novērst ar lipīdu novirzēm saistītās komplikācijas, piemēram, koronāro sirds slimību.

Daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (METEOR) 984 pacienti vecumā no 45 līdz 70 gadiem ar zemu koronārās sirds slimības risku (definēts kā Framingema risks < 10% desmit gadu laikā) un ar 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, vai ar placebo 2 gadus. Rosuvastatīns ievērojami palēninājа aterosklerozes procesu, ko noteica ar *CIMT* visās 12 miega artērijas vietās, salīdzinot ar placebo ārstētiem

pacientiem, kas bija –0,0145 mm gadā (95% TI –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 savstarpēja saistība starp *CIMT* un kardiovaskulāro parādību samazināšanos.
METEOR pētījumā iesaistītie pacienti bija ar zemu kardiovaskulāras saslimšanas risku un nepārstāvēja mērķpopulāciju, kas lieto rosuvastatīnu 40 mg. 40 mg deva jāordinē tikai pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro slimību risku (skatīt apakšpunktu 4.2).
Statīnu lietošanas pamatojumā primārajai profilaksei: *Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) pētījumā rosuvastatīna ietekmi uz aterosklerotisku kardiovaskulāro slimību notikumu rašanos vērtēja 17 802 vīriešiem (≥50 gadus veciem) un sievietēm (≥60 gadus vecām).

Pētījuma dalībnieki tika nejaušināti iedalīti saņemt placebo (n=8901) vai rosuvastatīnu 20 mg reizi dienā (n=8901) vidēji divus gadus.

Rosuvastatīna grupā ZBL-H līmenis pazeminājās par 45% (p<0,001), salīdzinot ar placebo grupu.

Post-hoc analīzē augsta riska apakšgrupas pacientiem ar izejas Framingema risku > 20% (1558 pacienti) novēroja ievērojamu kardiovaskulārās nāves, insulta un miokarda infarkta kopējā beigu vērtējamā raksturlieluma samazināšanos rosuvastatīna terapijas rezultātā salīdzinot ar placebo (p=0,028). Absolūtā riska samazināšanās pret gadījumu skaitu 1000 pacientiem gadā bija 8,8. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā nemainījās (p=0,193).
Post-hoc analīzē augsta riska apakšgrupas pacientiem ar izejas SCORE risku ≥5% (ekstrapolēti iekļaujamie pacienti virs 65 gadiem) novēro ievērojamu kardiovaskulārās nāves, insulta un miokarda infarkta kopējā beigu vērtējamā raksturlieluma samazināšanos rosuvastatīna terapijas rezultātā salīdzinot ar placebo (p=0,0003). Absolūtā riska samazināšanās pret gadījumu skaitu 1000 pacientiem gadā bija 5,1. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā nemainījās (p=0,076).

JUPITER pētījuma laikā blakusparādību dēļ pētījuma zāļu lietošanu pārtrauca 6,6% pacientu rosuvastatīna grupā un 6,2% placebo grupā. Biežāk novērotās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija 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, par kurām ziņots biežāk vai tikpat bieži kā placebo lietošanas gadījumā, bija urīnceļu infekcijas (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).

Pediatriskā populācija
Dubultmaskētā, randomizētā, daudzcentru, placebo kontrolētā, 12 nedēļu pētījumā (n=176, 97 vīriešu kārtas un 79 sieviešu kārtas), kam sekoja 40 nedēļu (n=173, 96 vīriešu kārtas un 77 sieviešu kārtas), atklāta rosuvastatīna devas titrēšanas fāze, pacienti 10 – 17 gadu vecumā (II-V pakāpe pēc Tannera skalas, meitenes vismaz 1 gadu pēc mēnešreižu sākšanās) ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju saņēma rosuvastatīnu pa 5, 10 vai 20 mg vai placebo katru dienu 12 nedēļas un tad visi saņēma rosuvastatīnu katru dienu 40 nedēļas.

Iekļaujot pētījumā, aptuveni 30% pacientu bija 10 – 13 gadus veci un attiecīgi aptuveni 17%, 18%, 40% un 25% bija II, III, IV un V pakāpe pēc Tannera skalas. Rosuvastatīna grupā, lietojot 5, 10 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 lielāka kā 20 mg reizi dienā, 70 no 173 pacientiem (40,5%) bija sasnieguši ZBL-H mērķi, zemāku par 2,8 mmol/l.

Pēc pētījuma 52 ārstēšanas nedēļām netika noteikta nekāda ietekme uz augšanu, svaru, ĶMI 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 retu blakusparādību gadījumu biežumu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: maksimālais rosuvastatīna līmenis plazmā tiek sasniegts apmēram 5 h pēc devas iekšķīgas lietošanas. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 20%.

Sadalījums: rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL–H klīrensa vieta. Rosuvastatīna izkliedes tilpums ir apmēram 134 L. Aptuveni 90% rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt ar albumīnu.

Metabolisms: rosuvastatīna metabolisms ir ierobežots (aptuveni 10%), *In vitro* metabolisma pētījumā, izmantojot cilvēka hepatocītus, konstatēja, ka rosuvasatīns ir vājš substrāts citohroma P450 metabolismam. Galvenais iesaistītais izoenzīms bija CYP2CP, 2C19, 3A4 un 2D6 iesaistīti mazākā apmērā. Galvenie metabolīti ir N-dezmetil un laktona metabolīti. N-dezmetilsavienojums ir apmēram par 50 % mazāk aktīvs kā rosuvastatīns, turpretim laktona savienojums tiek uzskatīts kā klīniski neaktīvs.
Pamatsavienojums veido vairāk nekā 90% no cirkulējošā HMG CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Ekskrēcija: apmēram 90% rosuvastatīna (sastāv no absorbētās un neabsorbētās aktīvās vielas) izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem un atlikusī daļa – ar urīnu. Apmēram 5% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 19 stundas. Eliminācijas pusperiods nepagarinās pie augstākām devām. Ģeometriski vidējais plazmas klīrenss ir apmēram 50 litri/stundā (variāciju koeficients 21,7%). Tāpat kā citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, rosuvastatīna metabolismā aknās piedalās membrānas transportētājs *OATP-C,* kam ir svarīga nozīme rosuvastatīna eliminācijā aknās.

Linearitāte: rosuvastatīna sistēmiskā ekspozīcija palielinās proporcionāli devai. Nav izmaiņas farmakokinētiskos parametros pēc vairākām atkārtotām dienas devām.

Īpašas pacientu grupas
Vecums un dzimums. Vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna farmakokinētiku pieaugušiem. Rosuvastatīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem ar

heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju bija līdzīga kā pieaugušajiem (skatīt zemāk sadaļā „Bērni”).

Rase. Farmakokinētikas pētījumi rāda aptuveni 2-kāršu vidējā AUC un C_{max} palielinājumu Āzijas izcelsmes pacientiem (japāņi, ķīnieši, filipīnieši, vjetnamieši, korejieši), salīdzinot ar balto rasi. Āzijas-indiešu izcelsmes pacientiem vidējā AUC un C_{max} palielināts aptuveni 1,3 reizes. Populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā baltās rases un tumšādaino grupās.

Nieru mazspēja. Pētījumā ar cilvēkiem, kam bija dažādas pakāpes nieru mazspēja, viegla vai vidēji smaga slimība rosuvastatīna koncentrāciju plazmā ietekmēja nedaudz. Taču pacientiem ar smagu mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgiem koncentrācija plazmā palielinājās 3 reizes un N-desmetil metabolīta koncentrācija palielinājās 9 reizes. Rosuvastatīna līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem ar hemodialīzi bija apmēram par 50% lielāka kā veseliem brīvprātīgiem.

Aknu mazspēja. Pētījumā ar pacientiem, kam bija dažādas pakāpes aknu mazspēja, nekonstatēja pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību, izņemot 2 cilvēkiem, kam aknu slimība bija visizteiktākā (vērtējums 8 un 9 pēc *Child–Pugh* klasifikācijas). Šiem cilvēkiem sistēmiskā iedarbība palielinājās vismaz 2 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kam vērtējums pēc *Child–Pugh* klasifikācijas bija zemāks. Nav pieredzes pacientiem ar vērtējumu virs 9 pēc *Child–Pugh* klasifikācijas.

Pediatriskā populācija: Farmakokinētikas parametri bērniem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju vecumā no 10 līdz 17 gadiem nav pilnībā aprakstīti. Neliels farmakokinētikas pētījums ar rosuvastatīnu (lietojot tablešu veidā) 18 bērnu vecuma pacientiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju parādīja, ka iedarbība bērniem ir līdzīga kā iedarbība pieaugušajiem. Bez tam rezultāti liecināja, ka liela novirze no devas proporcionalitātes nav sagaidāma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Specifiskas pārbaudes, lai novērtētu ietekmi uz hERG, nav veiktas.
Nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas klīniskos pētījumos, bet konstatētas dzīvniekiem pie iedarbības līmeņa, kas līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim, bija šādas: Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos histopatoloģiskas aknu pārmaiņas, kuras varētu būt izraisījusi rosuvastatīna farmakoloģiskā iedarbība, novēroja pelēm un žurkām, mazāk izteiktu ietekmi novēroja uz suņu, bet ne pērtiķu žultspūsli. Turklāt, lietojot lielākas devas, pērtiķiem un suņiem novēroja toksisku ietekmi uz sēkliniekiem. Reproduktīvo toksicitāti novēroja žurkām, kas izpaudās ar samazinātu metienu, samazinātu mazuļu ķermeņa masu un dzīvildzi, kas novērota, lietojot mātītei toksiskas devas, kad sistēmiskā iedarbība vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības līmeni.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kodols:
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks:
Hipromeloze 2910/5
Makrogols 6000
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25˚ C oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH/Al blisteris, kartona salokāma kārbiņa.

Iepakojuma lielumi: 28, 30, 84, 90 apvalkotās tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

ROSUVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: 10-0007

ROSUVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: 10-0008
ROSUVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: 10-0009

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25.01.2010.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS 04/2012