

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**ROVASYN** 5 mg apvalkotās tabletes

**ROVASYN** 10 mg apvalkotās tabletes

**ROVASYN** 20 mg apvalkotās tabletes

**ROVASYN** 40 mg apvalkotās tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rovasyn 5 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 5 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Rovasyn 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Rovasyn 20 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 20 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Rovasyn 40 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 40 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 101,86 mg laktozes monohidrāta.

Katra 10 mg apvalkotā tablete satur 96,79 mg laktozes monohidrāta.

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 193,57 mg laktozes monohidrāta.

Katra 40 mg apvalkotā tablete satur 174,98 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rovasyn 5 mg apvalkotās tabletes: dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kuru diametrs ir 7 mm, ar iespaidumu „ROS” virs „5” vienā pusē un gludas no otras puses.

Rovasyn 10 mg apvalkotās tabletes: rozā, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kuru diametrs ir 7 mm, ar iespaidumu „ROS” virs „10” vienā pusē un gludas no otras puses.

Rovasyn 20 mg apvalkotās tabletes: rozā, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kuru diametrs ir 9 mm, ar iespaidumu „ROS” virs „20” vienā pusē un gludas no otras puses.

Rovasyn 40 mg apvalkotās tabletes: rozā, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, kuru izmērs ir 6,8 x 11,4 mm, ar iespaidumu „ROS” virs „40” vienā pusē un gludas no otras puses.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

##### Hiperholesterinēmijas ārstēšana

Primāras hiperholesterinēmijas (IIa tips, tajā skaitā heterozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas) vai jauktas 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.

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**

Nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu profilaksei pacientiem, kuriem ir augsts pirmā kardiovaskulārā notikuma risks (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā papildlīdzekli citu riska faktoru korekcijai.

**4.2 Devas un lietošanas veids**

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.

Devas**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 5.1. apakšpunktu). Ņemot vērā pieaugošo ziņojumu skaitu par blakusparādībām 40 mg devai, salīdzinājumā ar mazākām devām (skatīt 4.8. apakšpunktu), 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 4.4. apakšpunktu). 40 mg devas lietošanu ir ieteicams uzsākt speciālista uzraudzībā.

**Kardiovaskulāru notikumu profilakse**

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

**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 4.4. apakšpunktu). Pirms rosuvastatīna terapijas uzsākšanas bērniem un pusaudžiem jāsāk ievērot standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai; šādu diētu jāturpina ievērot visā rosuvastatīna terapijas laikā. Šajā populācijā nav veikti pētījumi par drošumu un efektivitāti, lietojot devas, kas lielākas par 20 mg.

Bērni, kuri jaunāki par 10 gadiem

Ierobežotas lietošanas pieredzes dēļ, kas saistīta ar nelielu skaitu bērnu (vecumā no 8 līdz 10 gadiem) ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju, Rovasyn 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 4.4. apakšpunktu). 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. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem visas Rovasyn devas ir kontrindicētas (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

**Devas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem**

Pacientiem 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 5.2. apakšpunktu). Šādiem pacientiem jāapsver nepieciešamība novērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pieredzes par lietošanu pacientiem ar vērtējumu virs 9 punktiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Rovasyn ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

**Rase**

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

**Ģenētisks polimorfisms**

Ir zināms, ka specifiski ģenētiskā polimorfisma tipi izraisa pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem zināms, ka viņiem ir šāds specifisks polimorfisma tips, ieteicama mazāka Rovasyn sākuma deva.

**Deva pacientiem ar miopātiju predisponējošiem faktoriem**

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

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

**Vienlaicīga terapija**

Rosuvastatīns ir dažādu transportieru olbaltumvielu (piemēram, OATP1B1 un BCRP) substrāts. Miopātijas (tajā skaitā rābdomiolīzes risks) palielinās, ja Rovasyn lieto vienlaicīgi ar dažām zālēm, kas var palielināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā mijiedarbības dēļ ar šīm transportieru olbaltumvielām (piemēram, ciklosporīns un noteikti proteāzes inhibitori, tajā skaitā ritonavīra kombinācijas ar atazanavīru, lopinavīru un/vai tipranavīru; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana un, ja nepieciešams, Rovasyn terapijas pārtraukšana uz laiku. Gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas kopā ar Rovasyn, rūpīgi jānovērtē vienlaicīgi lietoto zāļu riska un ieguvuma attiecība, kā arī rūpīgi jāapsver Rovasyn devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**Lietošanas veids**

Rovasyn var lietot jebkurā diennakts laikā, ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

**4.3 Kontrindikācijas**

Rovasyn 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 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

#### **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 teststrēmēlēm, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Tā parasti ir pārejoša vai periodiska. Proteīnūrija nav priekšvēstnesis akūtai vai progresējošai nieru saslimšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot 40 mg devu, saņemti biežāki ziņojumi par nopietnām nieru blakusparādībām. Pacientiem, kuri lieto 40 mg, regulāro pārbaūžu 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 4.5. apakšpunktu) 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 4.2, 4.5 un 5.2. apakšpunktu);
- 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  $\leq$  5x ANR). Ja simptomi izzūd un KK koncentrācija atgriežas normas robežās, tad var apsvērt atsākt terapiju ar Rovasyn vai alternatīvu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot viszemāko ieteicamo devu un turpinot rūpīgu pacienta novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem regulāra KK līmeņa novērošana nav nepieciešama.

Statīnu, tajā skaitā rosuvastatīna, terapijas laikā vai pēc tas beigām saņemti ļoti reti ziņojumi par imūnsistēmas medītēto nekrotizējošo miopātiju (IMNM). IMNM klīniski izpaužas kā proksimāls muskuļu vājums un palielināts kreatīna kināzes līmenis serumā, kas saglabājas neskatoties uz statīnu lietošanas pārtraukšanu.

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 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

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, endokrīnās sistēmas un elektrolītu līdzsvara traucējumi; vai nekontrolēti krampji).

#### Ietekme uz aknām

Tāpat kā citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, arī Rovasyn 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, Rovasyn 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 Rovasyn terapijas uzsākšanas jāārstē pamatslimība.

#### Rase

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

#### Proteāzes inhibitori

Indivīdiem, kuri saņēma rosuvastatīnu vienlaicīgi ar dažādiem proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonavīru, novērota palielināta rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība. Jāapsver gan lipīdu līmeņa pazemināšanas sniegtais guvums, lietojot Rovasyn pacientiem ar HIV, kuri saņem proteāzes inhibitorus, gan rosuvastatīna koncentrācijas palielināšanās iespējamība plazmā, uzsākot lietot Rovasyn un palielinot tā devas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Vienlaicīga dažādu proteāzes inhibitoru lietošana nav ieteicama, ja vien Rovasyn deva netiek pielāgota (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

#### Laktozes nepanesība

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 4.8. apakšpunktu). 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. 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 5,9 mmol/l tukšā dūšā.

#### Pediātriskā populācija

Lineārās augšanas (auguma garuma), ķermeņa masas,  $\text{KMI}$  (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,  $\text{KMI}$  vai dzimumbriedumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). 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 >10x ANR, un muskuļu simptomātiku pēc fiziskās slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Vienlaicīgi lietotu zāļu ietekme uz rosuvastatīnu

**Transportolbaltumvielu inhibitori:** Rosuvastatīns ir noteiktu transportolbaltumvielu, tajā

skaitā aknās esošās uzņemšanas transportvielas OATP1B1 un izplūdes transportvielas BCRP, substrāts. Vienlaicīga Rovasyn lietošana ar zālēm, kas ir šo transportolbaltumvielu inhibitori, var palielināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā un miopātijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu - 1. tabulu).

**Ciklosporīns:** Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC bija vidēji 7 reizes augstāks nekā veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 1 tabulu). Rovasyn ir kontrindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

**Proteāzes inhibitori:** Lai gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Piemēram, farmakokinētiskajā pētījumā vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (300 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veseliem brīvprātīgajiem bija saistīta ar apmēram trīs reizes palielinātu rosuvastatīna AUC un septiņas reizes palielinātu rosuvastatīna  $C_{max}$ . Vienlaicīgu Rovasyn un dažu proteāzes inhibitoru kombināciju lietošanu var nozīmēt pēc rūpīgas Rovasyn devas pielāgošanas apsvēršanas, ņemot vērā paredzamo rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu - 1. tabulu).

**Gemfibrozils un citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi:** Lietojot rosuvastatīnu vienlaicīgi ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna  $C_{max}$  un AUC (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Arī šiem pacientiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg.

**Ezetimibs:** Rosuvastatīna AUC palielinājās 1,2 reizes, kad pacientiem ar hiperholesterinēmiju lietoja 10 mg Rovasyn un 10 mg ezetimibu (skatīt 1. tabulu). Nav iespējams izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību attiecībā uz blakusparādībām starp Rovasyn un ezetimibu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

**Eritromicīns:** Lietojot Rovasyn vienlaicīgi ar eritromicīnu, rosuvastatīna AUC samazinājās par 20 % un  $C_{max}$  samazinājās par 30 %. Šo mijiedarbību var izraisīt pastiprinātā eritromicīna ietekme uz zarnu motilitāti.

**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. Tādēļ nav sagaidāma zāļu mijiedarbība citohroma P450 mediētā metabolisma dēļ. Nav novērota klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitors).

**1. tabula. Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz rosuvastatīna kopējo iedarbību (AUC; ietekmes apmēra samazināšanās secībā) no publicētajiem klīniskajiem pētījumiem**

**Mijiedarbības, kuru dēļ jāpielāgo rosuvastatīna deva (skatīt arī 1. tabulu):** Ja Rovasyn jālieto vienlaicīgi ar citām zālēm, kas, kā zināms, pastiprina rosuvastatīna iedarbību, jāpielāgo Rovasyn deva. Ja paredzamais iedarbības (AUC) palielinājums ir aptuveni 2 reizes lielāks vai vairāk, ārstēšana jāuzsāk ar 5 mg Rovasyn vienu reizi dienā. Maksimālā Rovasyn dienas deva jāpielāgo tā, lai paredzamā rosuvastatīna iedarbība nepārsniegtu to, kas tiek iegūta ar 40 mg Rovasyn dienas devu, nelietojot to vienlaicīgi ar mijiedarbību izraisošām zālēm, piemēram, 20 mg Rovasyn deva ar gemfibrozilu (palielināšanās 1,9 reizes) un 10 mg Rovasyn deva ar ritonavīra/atazanavīra kombināciju (palielināšanās 3,1 reizes).

<b>1. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz rosuvastatīna iedarbību (AUC; ietekmes apmēra samazināšanās secībā) no publicētajiem klīniskajiem pētījumiem</b>			
<b>Mijedarbojošos zāļu dozēšanas shēma</b>	<b>Rosuvastatīna dozēšanas shēma</b>	<b>Rosuvastatīna izmaiņas</b>	<b>AUC*</b>
Ciklosporīns 75 mg divas reizes dienā līdz 200 mg divas reizes dienā, 6 mēneši	10 mg vienu reizi dienā, 10 dienas	↑ 7,1 reizi	
Atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā, 8 dienas	10 mg, viena deva	↑ 3,1 reizi	
Lopinavīrs 400 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 17 dienas	20 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	↑ 2,1 reizi	
Gemfibrozils 600 mg divas reizes dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	↑ 1,9 reizes	
Eltrombopags 75 mg vienu reizi dienā, 10 dienas	10 mg, viena deva	↑ 1,6 reizes	
Darunavīrs 600 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 7 dienas	10 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	↑ 1,5 reizes	
Tipranavīrs 500 mg/ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā, 11 dienas	10 mg, viena deva	↑ 1,4 reizes	
Dronedarons 400 mg divas reizes dienā	Nav pieejama	↑ 1,4 reizes	
Itrakonazols 200 mg vienu reizi dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	↑ 1,4 reizes**	
Ezetimibs 10 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	10 mg, vienu reizi dienā, 14 dienas	↑ 1,2 reizes**	
Fosamprenavīrs 700 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 8 dienas	10 mg, viena deva	↔	
Aleglitazars 0,3 mg, 7 dienas	40 mg, 7 dienas	↔	
Silimarīns 140 mg trīs reizes dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	↔	
Fenofibrāts 67 mg trīs reizes dienā, 7 dienas	10 mg, 7 dienas	↔	
Rifampīns 450 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	20 mg, viena deva	↔	
Ketokonazols 200 mg divas	80 mg, viena deva	↔	



reizes dienā, 7 dienas		
Flukonazols 200 mg vienu reizi dienā, 11 dienas	80 mg, viena deva	↔
Eritromicīns 500 mg četras reizes dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	↓ 28 %
Baikalīns 50 mg trīs reizes dienā, 14 dienas	20 mg, viena deva	↓ 47 %
<p>*Informācija sniegta kā pārmaiņa x reizes, kas parādīta kā vienkārša attiecība starp vienlaicīgu lietošanu un rosuvastatīna monoterapiju. Informācija sniegta kā % pārmaiņa, kas parādīta kā % atšķirība, salīdzinot tikai ar rosuvastatīna lietošanu. Palielināšanās apzīmēta ar “↑”, nekādu pārmaiņu kā “↔”, samazināšanās kā “↓”.</p> <p>**Ar dažādām rosuvastatīna devām veikti vairāki mijiedarbības pētījumi, tabulā parādīti nozīmīgākie rezultāti.</p>		

Rosuvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

**Vitamīna K antagonisti:** Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, arī Rovasyn 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.

**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.

**Pediātriskā populācija:** Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Mijiedarbību apmērs pediātriskajā populācijā nav zināms.

#### 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

##### Grūtniecība

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 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

##### Barošana ar krūti

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

**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 ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			Trombocitopēnija		
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā angioedēma		
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>	Cukura diabēts <sup>1</sup>				
<i>Psihiskie traucējumi</i>					Depresija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes Reibonis			Polineuropātija Atmiņas zudums	Miega traucējumi (tajā skaitā bezmiegs un nakts murgi)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>					Klepus Elpas trūkums

<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums Slikta dūša Sāpes vēderā		Pankreatīts		Caureja
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			Palielināts aknu transamināžu līmenis	Dzelte Hepatīts	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze Izsitumi Nātrene			Stīvensa – Džonsona sindroms
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija		Miopātija (tajā skaitā mikoze) Rabdomiolīze	Artralģija	Imūnsistēmas medītēta nekrotizējoša miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				Hematūrija	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				Ginekomastija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija				Tūska
<sup>1</sup> Sastopamības biežums būs atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes koncentrācija tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m <sup>2</sup> , 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 4.4. apakšpunktu).

**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 4.4. apakšpunktu);
- 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.

**Pediātriskā populācija:** 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 4.4. apakšpunktu). No citiem aspektiem, rosuvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām:

Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15

Rīga, LV 1003

Tālr.: +371 67078400

Fakss: +371 67078428

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### 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:** HMG–CoA reduktāzes inhibitors.

**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 ĻZBL sintēzi aknās, tādējādi samazinot kopējo ĻZBL 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, ĻZBL-H, ĻZBL-TG un palielina ApoA-I līmeni (skatīt 3.tabulu). Rosuvastatīns samazina arī ZBL-H/ABL-H, kopējā H/ABL-H, neABL-H/ABL-H un ApoB/ApoA-I attiecību.

#### **3. tabula. Atbildes reakcija pret devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju (IIa un IIb tips) (pielagota 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 drošums

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

Apvienotie III fāzes pētījumu dati liecina par rosuvastatīna efektivitāti ārstējot vairumu pacientu ar IIa un IIb hiperholesterinēmiju (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 hiperholesterinēmija, 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 hiperholesterinēmiju 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 4.4. apakšpunktu).

Daudzcentru, 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 4.2. apakšpunktu).

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 ( $\geq 50$  gadus veciem) un sievietēm ( $\geq 60$  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* analīzē 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* analīzē augsta riska apakšgrupas indivīdiem (kopā 9302 indivīdi) ar SCORE risku sākuma stāvoklī  $\geq 5\%$  (ekstrapolēti iekļaujāmie 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).

#### Pediātriskā populācija

Dubultmaskētā, randomizētā, daudzcentru, 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 4.4. apakšpunktu). 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-dezmetilm metabolīts 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/nelinearitāte

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 pieaugušajiem. 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.

**Ģenētiskais polimorfisms:** HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, tajā skaitā rosuvastatīna, izkliedē ir iesaistītas OATP1B1 un BCRP transportolbaltumvielas. Pacientiem ar SLCO1B1 (OATP1B1) un/vai ABCG2 (BCRP) ģenētisko polimorfismu ir palielinātas rosuvastatīna iedarbības risks. Individuāls SLCO1B1 c.521CC un ABCG2 c.421AA polimorfisms ir saistīts ar attiecīgi aptuveni 1,7 reizes vai 2,4 reizes lielāku rosuvastatīna iedarbību (AUC), salīdzinot ar SLCO1B1 c.521TT vai ABCG2 c.421CC genotipiem. Šis specifiskais genotips nav noteikts klīniskajā praksē, tomēr pacientiem, kuri zina, ka viņiem ir šī tipa polimorfismu, ieteicams lietot mazāku Rovasyn dienas devu.

**Pediātriskā populācija:** 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 proporcionāli lietotajai devai.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību 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. Reproduktīvā toksicitāte bija acīmredzama žurkām, kurām novēroja mazāku metienu, mazāku mazuļu svaru, kā arī samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot mātiņai toksiskas



devas, kuru sistēmiskā iedarbība vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības līmeni.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze PH-101  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds  
Krospovidons (A tips)  
Mikrokristāliskā celuloze PH-102  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts

#### Apvalks

Rovasyn 5 mg apvalkotās tabletes: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Rovasyn 10 mg apvalkotās tabletes: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Rovasyn 20 mg apvalkotās tabletes: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Rovasyn 40 mg apvalkotās tabletes: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

OPA-Al-PVH/Al blisteri.

Iepakojumi: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 un 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoles street, 3011, Limassol, Kipra

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

**ROVASYN** 5 mg apvalkotās tabletes  
**ROVASYN** 10 mg apvalkotās tabletes  
**ROVASYN** 20 mg apvalkotās tabletes  
**ROVASYN** 40 mg apvalkotās tabletes

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2013.gada septembris.