

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zaranta 5 mg apvalkotās tabletes

Zaranta 10 mg apvalkotās tabletes

Zaranta 20 mg apvalkotās tabletes

Zaranta 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zaranta 5 mg apvalkotās tabletes:

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

Zaranta 10 mg apvalkotās tabletes:

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

Zaranta 20 mg apvalkotās tabletes:

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

Zaranta 40 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg rosuvastatīna (*rosuvastatinum*) kalcija sāls veidā.

Palīgvielas:

Zaranta 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 43,5 mg laktozes monohidrāta.

Zaranta 10 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 87,0 mg laktozes monohidrāta.

Zaranta 20 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 174,0 mg laktozes monohidrāta.

Zaranta 40 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 348,0 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Zaranta 5 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar gravējumu „C33” vienā pusē.

Zaranta 10 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar gravējumu „C34” vienā pusē.

Zaranta 20 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar gravējumu „C35” vienā pusē.

Zaranta 40 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai gandrīz baltas, garenas apvalkotās tabletes ar gravējumu „C36” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primāra hiperholesterinēmija (IIa tips, izņemot heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju) vai jaukta dislipidēmija (IIb tips) kā papildlīdzeklis diētai, ja atbildes reakcija uz diētas ievērošanu un cita veida nemedikamentozo terapiju (piemēram, fizisko aktivitāti, svara pazemināšanu) nav pietiekama.

Homozigota ģimenes hiperholesterinēmija papildus diētai un citām lipīdu līmeni pazeminošām ārstēšanas metodēm (piemēram, ZBL aferēzei), ja tās nav pietiekamas.

4.2 Devas un lietošanas veids

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

Ieteicamā sākumdeva ir 5 vai 10 mg iekšķīgi reizi dienā gan pacientiem, kuri uzsāk statīnu terapiju, gan pacientiem, kas iepriekš saņēmuši citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Sākuma devas izvēle ir atkarīga no katra pacienta holesterīna līmeņa un iespējamā kardiovaskulārā riska, kā arī blakusparādību riska (skatīt tālāk).

Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim pēc 4 nedēļām (skatīt apakšpunktu 5.1). Ņemot vērā pieaugušo ziņojumu skaitu par blaknēm 40 mg devai, salīdzinājumā ar mazākām devām (skatīt apakšpunktu 4.8), devas titrēšana līdz maksimāli 40mg pēc vēl papildus četrām nedēļām jāizmanto vienīgi pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro risku (īpaši heterozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumā), kuriem terapijas mērķi neizdodas sasniegt ar 20 mg un kuriem tiks nodrošināta turpmāka kontrole ierastā kārtībā (skatīt apakšpunktu. 4.4). 40 mg devas lietošanu ir ieteicams uzsākt speciālista uzraudzībā.

Zaranta var lietot jebkurā diennakts laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lietošana bērniem

Drošība un efektivitāte bērniem nav pierādīta. Lietošanas pieredze pediatrijas praksē ir ierobežota nelielam skaitam bērnu (8 gadus veciem un vecākiem) ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju. Tādēļ pašreiz Zaranta lietošana bērniem nav ieteicama.

Lietošana gados veciem cilvēkiem

Pacientiem >70 gadiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav nepieciešama cita devas piemērošana attiecībā uz vecumu.

Deva pacientiem ar nieru mazspēju

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem deva nav jāpiemēro. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss <60 ml/min) ieteicamā sākumdeva ir 5 mg. Pacientiem ar mēreniem nieru funkcijas traucējumiem 40 mg deva ir kontrindicēta. Pacientiem ar smagiem nieru funkcijas traucējumiem Zaranta ir kontrindicēta pie visām devām (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

Deva pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem

Rosuvastatīna sistēmiskā iedarbība nepaaugstinājās pacientiem ar vērtējumu zem 7 punktiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Tomēr palielināta biopieejamība tika novērota pacientiem ar 8 un 9 punktiem pēc *Child-Pugh* skalas (skatīt apakšpunktu 5.2). Šādiem pacientiem jāapsver nepieciešamība pēc nieru funkcijas novērtēšanas (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav lietošanas pieredzes pacientiem ar *Child-Pugh* vērtējumu virs 9 punktiem. Zaranta ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Rase

Novērota palielināta sistēmiskā iedarbība Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tas jāņem vērā, izlemjot par devu Āzijas izcelsmes pacientiem. 40 mg deva Āzijas izcelsmes pacientiem ir kontrindicēta. Sākumdeva šiem pacientiem ir 5 mg.

Deva pacientiem ar miopātijas predispozīciju

Ieteicamā sākumdeva pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai ir 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

4.3 Kontrindikācijas

Zaranta ir kontrindicēta:

- pacientiem ar palielinātu jutību pret rosuvastatīnu vai jebkuru no palīgvielām;
- pacientiem, kam ir aktīva aknu slimība, ieskaitot neizskaidrojamu, persistējošu aknu transamināžu paaugstināšanos un jebkādu transamināžu paaugstināšanos, ja rādītāji pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) vairāk kā 3 reizes;
- pacientiem ar smagiem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- pacientiem ar miopātiju;
- pacientiem, kuri paralēli saņem ciklosporīnu;
- grūtniecības laikā un barojot ar krūti, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto piemērotu kontracepciju.

40 mg deva ir kontrindicēta pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai/rabdomiolīzei. Šie faktori ir:

- mēreni nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min);
- hipotireoze;
- iedzimti muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana;
- gadījumi, kad var paaugstināties plazmas rādītāji;
- 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 saņem augstākās Zaranta devas, īpaši - 40 mg, ir novērota pārsvarā tubulāras izcelsmes proteīnūrija, nosakot ar teststrēmelmēm. Tā parasti ir pārejoša un nav saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru saslimšanu. (skatīt apakšpunktu 4.8). Lietojot praksē 40 mg devu, ir biežāki ziņojumi par nopietnām blakusparādībām nieru darbībā. Pacientiem, kuri saņem 40 mg, veicot pārbaudi ierastā kārtībā, jāapsver vajadzība pēc nieru funkcijas kontroles.

Ietekme uz kaulu un muskuļu sistēmu

Pacientiem, kuri lieto Zaranta dažādās devās, bet īpaši virs 20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze. Par ļoti retiemi rabdomiolīzes gadījumiem ziņots, lietojot ezetimību kombinācijā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5) un jāievēro piesardzība šādas kombinācijas lietošanā.

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, ziņojumi par rabdomiolīzes gadījumiem praksē ir biežāki ar Zaranta 40 mg devu.

Kreatinīna kināzes noteikšana

Kreatinīna kināzes (KK) līmeni nevajadzētu noteikt pēc aktīvas fiziskās slodzes vai, ja pastāv cits iemesls, kas veicina KK līmeņa paaugstināšanos, 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 ir $> 5 \times$ virs ANR, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, īpaša piesardzība jāievēro nozīmējot Zaranta pacientiem ar iepriekš pastāvošiem miopātiju/rabdomiolīzi veicinošiem faktoriem. Šādi faktori ir:

- nieru darbības traucējumi,
- hipotireoze,
- muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana,
- vecums > 70 gadiem,
- situācijas, kurās var rasties plazmas rādītāju palielināšanās (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 ($> 5 \times$ ANR), terapiju nedrīkst uzsākt.

Terapijas laikā

Pacientus 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

($> 5 \times \text{ANR}$) vai, ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir $< 5 \times \text{ANR}$). Ja simptomi pāriet un KK koncentrācija kļūst normāla, tad var atsākt terapiju ar Zaranta vai kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot viszemāko ieteicamo devu un turpinot pacienta rūpīgu novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem KK līmeņa monitorēšana nav nepieciešama.

Klīniskos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot Zaranta kopā ar kādu citu līdzekli, nekonstatēja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kas saņēma 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 kādu no HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, paaugstinās miopātijas risks. Tādēļ nav ieteicama Zaranta kombinācija ar gemfibrozilu. Zaranta lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē gūvums no lipīdu līmeņa tālākas pazemināšanas pret iespējamo terapijas risku. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Zaranta 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 Zaranta uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pastiprināti lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Ir ieteicams pirms Zaranta terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus kontrolēt aknu funkcionālos testus. Zaranta ir jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja sēruma transamināžu rādītāji pārsniedz normu vairāk kā 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 Zaranta terapijas uzsākšanas jāārstē pamatslimība.

Rase

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

Proteāzes inhibitori

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana kopā ar proteāzes inhibitoriem.

Intersticiāla plaušu slimība

Ir ziņots par ārkārtīgiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem statīnu lietotājiem, īpaši pie ilgstošas terapijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Slimības pazīmes var būt elpošanas traucējumi, neproduktīvs klepus un vispārējā stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam attīstās intersticiāla plaušu slimība, statīnu terapija jāpārtrauc.

Laktozes nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Zaranta 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 rosuvastatīnu vienlaikus ar ciklosporīnu, rosuvastatīna AUC līmenis 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: tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, arī rosuvastatīna lietošana vai devas palielināšana vienlaikus ar vitamīna K antagonistiem (piemēram, varfarīnu vai citu kumarīna antikoagulantu) var izraisīt INR (*International Normalised Ratio*) paaugstināšanos. Zaranta pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR pazemināšanos. Šādos gadījumos ir vēlama INR monitorēšana.

Ezetimībs: vienlaicīga rosuvastatīna un ezetimība lietošana neizmainīja abu medikamentu AUC vai C_{max}. Tomēr nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību starp rosuvastatīnu un ezetimību, izraisot blakusparādības (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gemfibrozils un citi lipīdus pazeminoši medikamenti: rosuvastatīnu lietojot vienlaikus ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (skatīt apakšpunktu 4.4). Balstoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma farmakokinētiski nozīmīga mijiedarbība ar fenofibrātu, tomēr var veidoties farmakodinamiska mijiedarbība. Gemfibrozils, fenofibrāts, citi fibrāti un lipīdus pazeminošās niacīna (nikotīnskābes) devas (> vai vienāda ar 1 g/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.

Proteāzes inhibitori: kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību. Farmakokinētiskā pētījumā vienlaicīga 20 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (400 mg lopinavīra/100 mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veseliem brīvprātīgajiem 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, kas saņem proteāzes inhibitorus (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

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

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/ hormonaizstājterapija (HAT): lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, paaugstinās etinila estradiola 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, kaut gan šī kombinācija tika plaši lietota sievietēm klīniskos pētījumos un tai bija laba panesamība.

Citas zāles: pamatojoties uz speciālu 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 nozīmēšana izraisīja rosuvastatīna AUC paaugstināšanos par 28%, kas nav klīniski nozīmīga. Tādēļ nav sagaidāma medikamentu mijiedarbība ar citohroma P450 saistīta metabolisma dēļ.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Rosuvastatīna lietošana ir kontrindicēta grūtniecības un laktācijas laikā.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi.

Tā kā augļa attīstībai holesterīns un tā produktu biosintēze ir būtiska, 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 šī medikamenta lietošanas laikā, terapija jāpārtrauc nekavējoties.

Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par medikamenta 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 iekārtas. Tomēr pamatojoties uz farmakodinamiskām īpašībām, maz iespējams, ka rosuvastatīns varētu ietekmēt šo spēju. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka terapijas laikā var būt reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Mazāk nekā 4% kontrolētos klīniskos pētījumos ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu izstājās no klīniskiem pētījumiem blakusparādību dēļ. No klīniskajiem pētījumiem un/vai lietošanas pieredzes ir ziņots par blakusparādībām ar šādu biežumu:

Orgānu sistēmas grupa	Bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz <1/100)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10 000)
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			hipersensitivitātes reakcijas (ieskaitot angioneirotisku tūsaku)	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	reibonis, galvassāpes			polineuropātija, atmiņas zudums
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	aizcietējumi, sāpes vēderā, slikta dūša		pankreatīts	
<i>Aknu un žultsceļu bojājumi</i>				dzelte, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		nieze, izsitumi, nātrene		

Orgānu sistēmas grupa	Bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz <1/100)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10 000)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	mialģija		miopātija (ieskaitot miozītu), rabdomiolīze	artralģija
<i>Nieru un urīnizvadsistēmas bojājumi</i>				hematūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	astēnija			
<i>Izmeklējumi</i>			paaugstināts transamināžu līmenis	

Ir ziņots par sekojošām blakusparādībām, lietojot statīnus:

Miega traucējumi, ieskaitot bezmiegu un nakts murgus

Atmiņas zudums

Depresija

Seksuāla disfunkcija

Ārkārtēji reti intersticiālas plaušu slimības gadījumi, īpaši pie ilgtermiņa terapijas (skatīt apakšpunktu 4.4)

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

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

Ietekme uz nierēm: pacientiem, ārstētiem ar rosuvastatīnu, ir novērota proteīnūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Proteīna daudzums urīnā sākot no olbaltuma zīmēm līdz ++ vai vairāk ir atrasts, terapijā saņemot 10 un 20 mg <1% gadījumos un apmēram 3% gadījumu terapijā saņemot 40 mg. Nelielas pārmaiņas no olbaltuma zīmēm līdz "+" ir novērotas lietojot 20 mg devu. Vairumā gadījumu proteīnūrija samazinās vai izzūd spontāni ilgstošas terapijas laikā. Dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos un lietošanā praksē, nenorāda uz cēlonisku saistību 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 ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija (ieskaitot miozītu) un reti - rabdomiolīze ar un bez akūtas nieru mazspējas, ārstējot ar visām rosuvastatīna devām, bet vairāk ar devām virs 20 mg.

Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem ir novērota no devas atkarīga aknu transamināžu un 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 saņēma rosuvastatīnu novēroja transamināžu paaugstināšanos; vairums gadījumu bija viegli, asimptomātiski un pārejoši.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoša ārstēšana. Ir jānosaka un jāmonitorē aknu funkcionālie testi un kreatīnfosfokināzes līmenis. Hemodialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: HMG-CoA reduktāzes inhibitori

ATĶ kods: C10AA07

Darbības mehānisms

Rosuvastatīns ir selektīvs, spēcīgs un konkurējošs HMG-CoA reduktāzes (enzīms, 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 pazemināšanai.

Rosuvastatīna lipīdu spektru modificējošā darbība notiek divos veidos: tas 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.

Farmakodinamiskie efekti

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 tabulu zemāk). Rosuvastatīns pazemina arī ZBL-H/ABL-H, kopējo H/ABL-H un neABL-H/ABL-H un ApoB/ApoA-I.

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

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

Terapeitisko efektu novēro 1 nedēļu pēc terapijas sākšanas un 90% no maksimālā terapeitiskā efekta parasti tiek sasniegts 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 hiperholesterinēmiju, ar vai bez trigliceridēmijas, neatkarīgi no rases, dzimuma vai vecuma, kā arī īpašām populācijas grupām, kā 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-C līmeni- apmēram 4.8 mmol/l), atbilstoši Eiropas Aterosklerozes Asociācijas vadlīnijām (EAS, 1998). Ap 80% pacientu, kuri tika ārstēti ar 10 mg Zaranta, sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-C līmenim (<3 mmol/l).

Lielā pētījumā ar pacientiem, kam ir heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija, 435 cilvēkiem tika nozīmēta deva 20 - 80 mg rosuvastatīna, forsētas devas palielināšanas veidā. Visām devām konstatēja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem un ārstēšanas mērķrezultātiem. Pēc devas palielināšanas līdz 40 mg (12 ārstēšanas nedēļām) ZBL-H līmenis pazeminājās par 53%. 33% no pacientiem sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-C 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-C 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. Maksimālā *CIMT* visās 12 miega artērijas vietās pārmaiņu ātruma atšķirība ar rosuvastatīnu ārstētiem pacientiem un ar placebo ārstētiem pacientiem 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).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

Izplatīšanās: rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL-H klīrensa vieta. Rosuvastatīna sadales apjoms 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 rosuvastatīns ir vājš substrāts citohroma P450 metabolismam. Galvenais iesaistītais izoenzīms bija CYP2C9, 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, turpretī laktona savienojums tiek uzskatīts kā klīniski neaktīvs. Rosuvastatīns veido vairāk nekā 90% no cirkulējošā HMG CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Ekskrēcija: 90% preparāta (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 parametrus pēc vairākām atkārtotām dienas devām.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums: vecums vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja rosuvastatīna farmakokinētiku.

Rase: farmakokinētikas pētījumi rāda aptuveni divkārtu vidējā AUC un C_{max} palielinājumu Āzijas izcelsmes pacientiem (japāņiem, ķīniešiem, filipīniešiem, vjetnamiešiem, korejiešiem), 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 veselīgiem 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 veselīgiem 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.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tradicionālos drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksiskuma, genotoksiskuma, kancerogēnisko īpašību un vairošanās toksiskuma pētījumos nekonstatēja īpašu nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēku.

Prenatālos un pēcnatālos pētījumos ar žurkām reproduktīvā toksicitāte bija acīmredzama pēc pazeminātā metiena lieluma un svara, kā arī mazuļu dzīvotspējas. Šie efekti tika novēroti lietojot toksiskas devas peļu mānītēm, sistēmiskai ekspozīcijai vairākas reizes pārsniedzot terapeitiskās ekspozīcijas līmeni.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze (12)
Magnija hidroksīds
Krospovidons (A tips)
Laktozes monohidrāts

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols 3350
Talks
Polivinilspirts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nav īpašu uzglabāšanas temperatūras ierobežojumu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tabletes iepakotas blisteros (OPA/Alu/ PVH/Alu) pa 28 vai 30 apvalkotajām tabletēm vienā kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

5 mg 10-0177
10 mg 10-0178
20 mg 10-0179
40 mg 10-0180

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

30.04.2010

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS