

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ / REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojai / pareiškėjai</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austrija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Belgija	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Briuselis, Belgija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Danija	AstraZeneca A/SRoskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Suomija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Suomija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Prancūzija	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Prancūzija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Graikija	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojai</u> <u>/ pareiškėjai</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Atėnai Graikija				
Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Airija	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Jungtinė Karalystė	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Italija	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nyderlandai	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Liuksemburgas	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Nyderlandai	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nyderlandai	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojai / pareiškėjai</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Portugalija	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Švedija	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Švedija	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis
Jungtinė Karalystė	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Jungtinė Karalystė	Crestor	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	peroralinis

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

CRESTOR 5 mg MOKSLINIO ĮVERTINIMO REZIUOMĖ (žr. I priedą)

Rosuvastatinas (Crestor) 10 mg šiuo metu daugelyje valstybių narių registruotas kaip pradinė ir palaikomoji dozė, pasižyminti patenkinamu pavojaus ir naudos santykiu. Remiantis atnaujinta klinikinių tyrimų informacija ir poregistracinio laikotarpio duomenimis, nėra pagrindo keisti šio vertinimo ar rekomenduoti specialių šios dozės skyrimo informacijos pakeitimų.

Rosuvastatino 5 mg ir 10 mg dozių veiksmingumo skirtumas mažinant lipidų kiekį atitinka būdingą statinams, pvz., padvigubinus dozę nuo 5 mg iki 10 mg (pradinio dozavimo arba didinamojo titravimo metu), MTL cholesterolio sumažėja dar 6 proc., t. y. vidutiniškai nuo 41 iki 47 proc. Šio papildomo sumažėjimo svarbos vertinimas sudėtingas ir būtina atsižvelgti į pagrindinius šios klasės preparatų ankstesnių tyrimų rezultatus. Jie pateikiami mokslinių draugijų gydymo rekomendacijose. Turimi duomenys neleidžia daryti išvados dėl ribos, nuo kurios tolesnis MTL cholesterolio mažėjimas nėra reikšmingas. Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) yra pripažinęs kitų šios klasės preparatų potencialų tinkamumo poreikį, t. y. MTL cholesterolio sumažėjimas turi būti >45 proc. Į tai būtina atsižvelgti individualiai parenkant pradinę dozę.

Bendroji 5 mg rosuvastatino dozės vartojimo patirtis yra mažesnė nei 10 mg dozės, tačiau turimais klinikinių tyrimų ir poregistraciniais duomenimis, 5 mg dozės saugumas, palyginti su 10 mg doze, nėra reikšmingas. Nėra duomenų, pagrindžiančių didesnę rosuvastatino šalutinio poveikio (miopatijos, toksiškumo kepenims) pasireiškimo priklausomybę nuo dozės, palyginti su kitais statinais. Manoma, kad apskritai nebūtina nustatyti didesnę santykio tarp rosuvastatino pradinės ir didžiausios dozių (20 mg pagrindinei tikslinei populiacijai ir 40 mg tam tikriems pacientams), nei nustatytasis kitiems CHMP vertintiems statinams (simvastatinui, pravastatinui), ribą. Parenkant pradinę dozę reiktų atsižvelgti į galimą pavojų kiekvieno paciento atveju, pvz., dėl galinčio kilti nepageidaujamo poveikio ir į farmakokinetinius aspektus.

Daroma išvada, kad Crestor 5 mg ir Crestor 10 mg pradinės dozės gali būti skiriamos alternatyviai ir jų pavojaus ir naudos santykis patenkinamas. Parenkant pradinę dozę, kiekvieno paciento atveju reiktų atsižvelgti į veiksmingumo ir saugumo aspektus, pateiktus Preparato charakteristikų santraukoje.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

Remiantis tuo, kad:

- ⇒ Crestor 10 mg paros dozė labiau sumažina MTL cholesterolio kiekį, palyginti su 5 mg doze;
- ⇒ poregistracinio laikotarpio ir klinikinių tyrimų duomenimis nenustatyta reikšmingų 5 mg ir 10 mg rosuvastatino dozių saugumo ar toleravimo skirtumų;

nuspręsta, kad Crestor 5 mg ir Crestor 10 mg pradinės dozės gali būti skiriamos alternatyviai ir jų pavojaus ir naudos santykis patenkinamas. Parenkant pradinę dozę, kiekvieno paciento atveju reiktų atsižvelgti į veiksmingumo ir saugumo aspektus, pateiktus Preparato charakteristikų santraukoje.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Crestor 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tabletėje yra 5 mg rosuvastatino (rosuvastatino kalcio pavidalo).
Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė
Apvali geltona tabletė, kurios vienoje pusėje yra įgilintos žymos “ZD4522” ir “5”, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė hipercholesterolemija (IIa tipo, įskaitant heterozigotinę šeiminę) arba mišri dislipidemija (IIb tipo) (dietos poveikiui papildyti, kai jos ir kitų nefarmakologinių priemonių, pvz., fizinio krūvio ir svorio mažinimo nepakanka).

Homozigotinė šeiminių hipercholesterolemija (dietos ir kitų lipidų koncentraciją mažinančių gydymo būdų, pvz., MTL aferezės poveikiui papildyti, arba kai šie gydymo būdai netinka).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš skiriant Crestor ir gydymo metu pacientas turėtų laikytis įprastos dietos cholesterolio koncentracijai mažinti. Crestor dozė parenkama individualiai, atsižvelgiant į gydymo tikslą ir organizmo reakciją, naudojantis pripažintomis dabartinėmis rekomendacijomis.

Iš pradžių rekomenduojama gerti 5 mg arba 10 mg 1 kartą per parą (tiek jei pacientas statinų anksčiau nevartojo, tiek jei šiuo vaistu keičiamas kitas HMG KoA reduktazės inhibitorius). Parenkant pradinę dozę, reikia atsižvelgti į cholesterolio koncentraciją konkretaus paciento plazmoje, širdies ir kraujagyslių komplikacijų pavojų bei galimų nepageidaujamų reakcijų pavojų. Prireikus po 4 savaičių dozę galima didinti (žr. 5.1 skyrių). Kai paros dozė yra 40 mg, nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dažniau negu kai ji mažesnė (žr. 4.8 skyrių), todėl dozės didinimas iki didžiausios (40 mg) svarstytinas tik jei yra sunki hipercholesterolemija bei didelis širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų pavojus (ypač šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams), 20 mg dozė reikiamo poveikio nesukelia, ir bus atliekami įprasti tyrimai (žr. 4.4 skyrių). Pacientui, pradedančiam vartoti 40 mg paros dozę, rekomenduojamas specialisto stebėjimas.

Šį vaistą galima vartoti bet kuriuo paros laiku, valgant arba kitu metu.

Vaikams

Ar saugu ir veiksminga vartoti šį vaistą vaikams, nenustatyta. Šį vaistą vartojo nedaug 8 metų ir vyresnių vaikų, sergančių homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Šiuo metu vaikams Crestor nerekomenduojamas.

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 70 metų pacientams rekomenduojama 5 mg pradinė dozė (žr. 4.4 skyrių). Jokio kitokio dozės koregavimo dėl amžiaus nereikia.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia. Sergantiems vidutinio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.) rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg, o 40 mg dozės vartoti negalima. Sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems pacientams negalima vartoti jokios Crestor dozės (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kai *Child-Pugh* rodiklis 7 arba mažesnis, sisteminės rosuvastatino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta, tačiau ji padidėja tada, kai *Child-Pugh* rodiklis yra 8 ar 9 (žr. 5.2 skyrių). Tokiems pacientams gali būti tikslinga ištirti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Crestor vartojimo, kai *Child-Pugh* rodiklis didesnis kaip 9, patirties nėra. Pacientams, sergantiems aktyviomis kepenų ligomis, Crestor vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Rasė

Japonams ir kiniečiams nustatyta didesnė sisteminė ekspozicija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Jiems rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg, o 40 mg dozės vartoti negalima (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems nustatyta miopatijos rizikos veiksniai

Pacientams, kuriems nustatyta miopatijos rizikos veiksnių, rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg (žr. 4.4 skyrių). Kai kuriems iš jų 40 mg dozės vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Crestor vartoti draudžiama:

- jei padidėjęs organizmo jautrumas rosuvastatinui arba kuriai nors pagalbinei medžiagai;
- pacientams, sergantiems aktyviomis kepenų ligomis (taip pat jei dėl neaiškios priežasties nuolat padidėjusi transaminazių koncentracija serume ir kurios nors transaminazės koncentracija serume daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą);
- pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.);
- pacientams, sergantiems miopatija;
- kartu su ciklosporinu;
- nėščiosioms, žindydėms ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių.

Be to, 40 mg per parą vartoti draudžiama, jei yra miopatijos ar rabdomiolizės rizikos veiksnių:

- vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.);
- hipotirozė;
- pacientui arba jo šeimos nariams diagnozuota paveldima raumenų liga;
- kitas HMG KoA reduktazės inhibitorius arba fibratas buvo sukėlęs toksinį poveikį raumenims;
- piktnaudžiavimas alkoholiniais gėrimais;
- kuomet gali padidėti šio vaisto koncentracija plazmoje;
- japonams ir kiniečiams;
- kartu vartojant fibratus.

Žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikiai inkstams

Pacientams, vartojantiems Crestor didelėmis dozėmis (ypač 40 mg per parą), juostelės mėginiu nustatyta proteinurija, dažniausiai kanalėlių kilmės. Paprastai ji būna trumpalaikė arba intermituojanti ir gresiančio ūminio ar progresuojančio inkstų pažeidimo nerodo (žr. 4.8 skyrių). Atliekant įprastus tyrimus Crestor 40 mg paros dozėmis vartojantiems pacientams, gali būti tikslinga ištirti ir inkstų funkciją.

Poveikiai griaučių raumenims

Vartojant bet kurią Crestor paros dozę (ypač viršijančią 20 mg), yra buvę griaučių raumenų pažeidimų, pvz., mialgija, miopatija ir (retai) rabdomiolizė.

Kreatino kinazės koncentracijos tyrimai

Kreatino kinazės koncentracijos negalima tirti po didelio fizinio krūvio arba kai yra kita priežastis, dėl kurios ji gali padidėti, kadangi tada tyrimo duomenis gali būti sunku interpretuoti. Nustačius gerokai padidėjusią (daugiau kaip 5 kartus viršijančią viršutinę normos ribą) kreatino kinazės koncentraciją, per 5-7 dienas jos tyrimą reikia pakartoti. Daugiau kaip 5 kartus viršijančią viršutinę normos ribą kreatino kinazės koncentraciją nustačius dar kartą, šio vaisto vartoti negalima.

Iki gydymo

Crestor (kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių) skiriama atsargiai, kai yra miopatijos ar rabdomiolizės rizikos veiksnių:

- inkstų funkcijos sutrikimas;
- hipotirozė;
- pacientui arba jo šeimos nariams diagnozuota paveldima raumenų liga;
- kitas HMG KoA reduktazės inhibitorius arba fibratas buvo sukėlęs toksinį poveikį raumenims;
- piktnaudžiavimas alkoholiniais gėrimais;
- vyresniems kaip 70 metų pacientams;
- kuomet gali padidėti šio vaisto koncentracija plazmoje (žr. 5.2 skyrių);
- kartu vartojant fibratus.

Skiriant Crestor pacientams, turintiems šių rizikos veiksnių, reikia įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Jei kreatino kinazės koncentracija gerokai padidėjusi (daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą), šio vaisto skirti negalima.

Gydymo metu

Reikia paprašyti paciento nedelsiant pranešti apie dėl neaiškios priežasties atsiradusį raumenų skausmą, silpnumą ar mėšlungį, ypač jeigu taip pat vargina bendras negalavimas arba prasideda karščiavimas. Tokiu atveju reikia ištirti kreatino kinazės koncentraciją. Jei ji gerokai padidėjusi (daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą) arba raumenų pažeidimo simptomai yra sunkūs ir kasdien sukelia diskomfortą, šio vaisto vartojimą reikia nutraukti (net jei kreatino kinazės koncentracija nesiekia 5 kartus didesnės negu viršutinė normos riba). Jei simptomai išnyksta, o kreatino kinazės koncentracija sunormalėja, gali būti tikslinga vėl skirti minimalią Crestor arba kito HMG KoA reduktazės inhibitoriaus dozę atidžiai stebint pacientą.

Visiems iš eilės pacientams, kuriems raumenų pažeidimo simptomų nėra, kreatino kinazės koncentracijos tirti nebūtina.

Klinikinių tyrimų metu nedideliame skaičiui pacientų, vartojusių Crestor kartu su kitais vaistais, dažnesnių nepageidaujamų poveikių griaučių raumenims nenustatyta. Vartojant kitus HMG KoA reduktazės inhibitorius kartu su fibratais (gemfibroziliu), ciklosporinu, nikotino rūgštimi, azolų grupės vaistais nuo grybelinės infekcijos, proteazės inhibitoriais ar makrolidų grupės antibiotikais, miozitas ir miopatija pasireiškė dažniau. Kartu su kai kuriais HMG KoA reduktazės inhibitoriais vartojamas gemfibrozilis didina miopatijos pavojų, todėl kartu su Crestor šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Crestor derinių su fibratais ar nikotino rūgštimi stipresnio palankaus poveikio lipidų koncentracijai

naudą reikia palyginti su keliama pavoju. Kartu su fibratais negalima vartoti 40 mg Crestor per parą (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Crestor negalima vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis ūminėmis ligomis, kai kyla miopatijos įtarimas arba inkstų nepakankamumo dėl rbdmiolizės pavojus (pvz., sergantiems sepsiu, hipotenzija, atliekant didelės apimties operaciją, po traumų, kai sunkiai sutrikęs metabolizmas, endokrininės sistemos veikla arba elektrolitų pusiausvyra, nekontroliuojami traukuliai).

Poveikiai kepenims

Crestor (kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių) atsargiai skiriama pacientams, piktnaudžiaujantiems alkoholiniais gėrimais ir (arba) sirgusiems kepenų ligomis. Kepenų tyrimus rekomenduojama atlikti prieš skiriant Crestor ir praėjus trims šio vaisto vartojimo mėnesiams. Jei transaminazių koncentracija serume daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą, reikia nutraukti Crestor vartojimą arba sumažinti jo dozę.

Pacientams, sergantiems antrine hipercholesterolemija, susijusia su hipotiroze arba nefroziniu sindromu, pagrindinę ligą reikia pradėti gydyti prieš skiriant Crestor.

Rasė

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad šio vaisto ekspozicija japonams ir kiniečiams yra didesnė negu kaukazičiams (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ciklosporinas. Pacientams, kartu vartojantiems Crestor ir ciklosporiną, nustatytas plotas po rosvastatino koncentracijos plazmoje kreive (AUC) buvo vidutiniškai 7 kartus didesnis negu sveikiems savanoriams (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartojant Crestor, ciklosporino koncentracija plazmoje nepakinta.

Vitamino K antagonistai. Pacientams, vartojantiems vitamino K antagonistus (pvz., varfariną), ir kartu pradedantiems vartoti Crestor (kaip ir kitus HMG KoA reduktazės inhibitorius) arba didinantiems jo dozę, gali padidėti tarptautinis normalizuotas santykis (INR). Baigus vartoti Crestor arba mažinant jo dozę, tarptautinis normalizuotas santykis gali sumažėti. Dėl to minėtais atvejais šį rodiklį rekomenduojama stebėti.

Gemfibrozilis ir kiti lipidų koncentraciją mažinantys vaistai. Kartu vartojant Crestor ir gemfibrozilį, dvigubai padidėjo rosvastatino didžiausia koncentracija plazmoje ir AUC (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis specialiais sąveikos tyrimų duomenimis, reikšmingos farmakokinetinės rosvastatino sąveikos su fenofibratu nereikėtų tikėtis, tačiau galima farmakodinaminė sąveika. Kartu su HMG KoA reduktazės inhibitoriais vartojamas gemfibrozilis, fenofibratas, kiti fibratai ir (lipidų koncentraciją mažinančiomis dozėmis, t.y. 1 g per parą ar didesnėmis) nikotino rūgštis didina miopatijos pavojų (tikriausiai dėl to, kad net vartojami atskirai jie gali sukelti miopatiją). 40 mg Crestor per parą kartu su fibratais vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Tuomet pradinė Crestor dozė turi būti 5 mg.

Antacidiniai vaistai. Kartu vartojant Crestor ir antacidinę suspensiją, kurios sudėtyje yra aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido, rosvastatino koncentracija plazmoje sumažėjo maždaug 50 %. Minėtojo antacidinio vaisto, geriamo praėjus 2 val. po Crestor, poveikis rosvastatino koncentracijai plazmoje buvo silpnėsnis. Šios sąveikos klinikinė reikšmė netirta.

Eritromicinas. Kartu vartojant Crestor ir eritromiciną, rosvastatino AUC_{0-t} sumažėjo 20 %, didžiausia koncentracija plazmoje – 30 %. Šios sąveikos priežastis gali būti eritromicino sukeltas žarnų peristaltikos suaktyvėjimas.

Geriamieji kontraceptikai ir hormonai pakeičiamajai terapijai. Kartu vartojant Crestor ir geriamąjį kontraceptiką, etinilestradiolio AUC padidėjo 26 %, norgestrelis – 34 %. Parenkant veikliųjų medžiagų

kiekį geriamojo kontraceptiko sudėtyje, į šį hormonų koncentracijos plazmoje padidėjimą reikia atsižvelgti. Nėra farmakokinetikos duomenų, kartu vartojant Crestor ir hormonus pakeičiamajai terapijai, todėl panašių hormonų koncentracijos pokyčių galimybė nepaneigta ir šiuo atveju. Vis dėlto klinikinių tyrimų metu daug pacienčių vartojo ir gerai toleravo šį vaistų derinį.

Kiti vaistai. Remiantis specialiais sąveikos tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingos sąveikos su digoksinu nereikėtų tikėtis.

Citochromo P450 fermentų aktyvumą keičiantys vaistai. Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, citochromo P450 fermentų rosuvastatinas neslopina ir neindukuoja. Šie fermentai metabolizuoja nedaug rosuvastatino. Kliniškai reikšmingos rosuvastatino sąveikos su CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi flukonazoliu bei CYP2A6 ir CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazoliu nenustatyta. Kartu vartojant CYP3A4 inhibitorių itrakonazolį, rosuvastatino AUC padidėjo 28 %, tačiau šis mažas padidėjimas kliniškai reikšmingu nelaikomas. Atsižvelgiant į pateiktus duomenis, rosuvastatino sąveikos su kitais vaistais, kurių lemtų nuo citochromo P450 fermentų aktyvumo priklausomi metabolizmo pokyčiai, nereikėtų tikėtis.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėščiosioms ir žindyvėms Crestor vartoti draudžiama.

Crestor vartojančioms vaisingoms moterims reikia tinkamos kontracepcijos. Cholesterolis ir kitos jo biosintezės metu susidaranti medžiagos yra būtinos vaisiaus vystymuisi, todėl galimas pavojus, susijęs su HMG KoA reduktazės slopinimu, viršija nėštumo metu vartojamo Crestor palankų poveikį. Atliekant tyrimus su gyvūnais, gauta nedaug toksinio poveikio reprodukcijai įrodymų (žr. 5.3 skyrių). Jei Crestor vartojanti moteris pastojo, šio vaisto vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Rosuvastatino išsiskiria su žiurkių pienu. Duomenų apie šio vaisto išsiskyrimą su moters pienu nėra (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Crestor poveikis gebėjimui vairuoti ir dirbti su technika netirtas. Remiantis farmakodinaminėmis savybėmis, gebėjimo dirbti šiuos darbus jis neturėtų veikti. Vairuojant ar dirbant su technika vis dėlto reikia atsižvelgti į tai, kad gali svaigti galva.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Crestor nepageidaujami reiškiniai paprastai būna lengvi ir trumpalaikiai. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dėl jų šio vaisto vartojimą nutraukė mažiau kaip 4 % pacientų.

Žemiau nepageidaujami reiškiniai sugrupuoti pagal dažnį tokia tvarka: dažni ($>1/100$ ir $<1/10$), nedažni ($>1/1000$ ir $<1/100$), reti ($>1/10000$ ir $<1/1000$).

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą).

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas, svaigimas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vidurių užkietėjimas, pykinimas, pilvo skausmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: niežulys, išbėrimas, dilgėlinė.

Griaučių raumenų, jungiamojo audinio ir kaulų sutrikimai

Dažnas: mialgija.

Retas: miopatija ir rabdomiolizė.

Bendri sutrikimai

Dažnas: astenija.

Didinant Crestor (kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių) dozę, nepageidaujamos reakcijos dažnėja.

Poveikiai inkstams

Pacientams, vartojantiems Crestor, juostelės mėginiu nustatyta proteinurija, dažniausiai kanalėlių kilmės. Mažiau kaip 1 % pacientų, vartojusių 10 mg arba 20 mg Crestor per parą, ir maždaug 3 % pacientų, vartojusių 40 mg Crestor per parą, baltymo šlapime rodmuo pakito nuo “nėra” arba “pėdsakai” iki “++” arba didesnio. Be to, 20 mg per parą vartojantiems pacientams pokytis nuo “nėra” arba “pėdsakai” iki “+” buvo šiek tiek dažnesnis. Vartojant šį vaistą toliau, dauguma atvejų proteinurija sumažėja arba išnyksta savaime, gresiančio ūminio arba progresuojančio inkstų pažeidimo ji nerodo.

Poveikiai griaučių raumenims

Vartojant bet kurią Crestor paros dozę (ypač viršijančią 20 mg), yra buvę griaučių raumenų pažeidimų, pvz., mialgija, miopatija ir (retai) rabdomiolizė.

Vartojant rosuvastatiną, yra buvę nuo dozės priklausomo kreatino kinazės koncentracijos plazmoje padidėjimo atvejų. Dauguma atvejų šis padidėjimas buvo lengvas, be simptomų ir trumpalaikis. Jei kreatino kinazės koncentracija daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, Crestor vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Poveikiai kepenims

Nedaugeliui rosuvastatiną (kaip ir kitus HMG KoA reduktazės inhibitorius) vartojusių pacientų nustatytas nuo dozės priklausomas transaminazių koncentracijos plazmoje padidėjimas. Dažniausiai šis padidėjimas buvo lengvas, be simptomų ir trumpalaikis.

Perdozavimas

Specifinio gydymo, perdozavus Crestor, nėra. Šio vaisto perdozavusį pacientą reikia gydyti simptominėmis ir prireikus palaikomosiomis priemonėmis, stebėti kepenų funkciją ir kreatino kinazės koncentraciją. Hemodializė neturėtų būti naudinga.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – HMG KoA reduktazės inhibitorius, ATC kodas – C10A A07

Veikimo mechanizmas

Rosuvastatinas selektyviai konkurenciniu būdu slopina HMG KoA reduktazę. Šis fermentas, nuo kurio aktyvumo priklauso cholesterolio sintezės greitis, skatina 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A virtimą mevalonatu (cholesterolio pirmtaku). Pagrindinė rosuvastatino veikimo vieta yra kepenys, cholesterolio koncentracijos sumažėjimas priklauso nuo poveikio joms.

Rosuvastatinas didina MTL receptorių skaičių kepenų ląstelių paviršiuje, todėl skatina MTL patekimą į kepenis ir katabolizmą. Be to, šis vaistas slopina LMTL sintezę kepenyse, todėl mažina bendrą LMTL ir MTL dalelių skaičių.

Farmakodinaminiai poveikiai

Crestor mažina padidėjusią MTL cholesterolio, bendro cholesterolio ir trigliceridų koncentraciją, didina DTL cholesterolio koncentraciją. Be to, šis vaistas mažina ApoB, ne DTL cholesterolio, LMTL cholesterolio, LMTL trigliceridų koncentraciją, didina ApoA-I koncentraciją (žr. lentelę); mažina MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio, bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio, ne DTL cholesterolio ir DTL cholesterolio, ApoB ir ApoA-I santykius.

Lentelė. Įvairiomis dozėmis vartojamo Crestor poveikis pacientams, sergantiems pirmine Ila arba IIb tipo hipercholesterolemija (koreguotas vidutinis iki gydymo buvusios koncentracijos pokytis procentais)

Dozė	n	MTL chol.	bendras chol.	DTL chol.	TG	ne DTL chol.	ApoB	ApoA-I
Placebas	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Pradėjus vartoti Crestor, gydymasis poveikis pasireiškia per savaitę (90 % maksimalaus poveikio – per 2 savaites). Stipriausias šio vaisto poveikis paprastai pasireiškia per 4 savaites ir vėliau išlieka.

Klinikinis veiksmingumas

Crestor yra veiksmingas suaugusių pacientų, sergančių hipercholesterolemija su hipertrigliceridemija arba be jos, populiacijoms, nepriklausomai nuo rasės, lyties ir amžiaus, taip pat cukriniu diabetu bei šeimine hipercholesterolemija sergančių pacientų populiacijoms.

Bendrais III fazės tyrimų duomenimis, Crestor yra veiksmingas daugumos pacientų, sergančių Ila arba IIb tipo hipercholesterolemija (vidutinė MTL cholesterolio koncentracija iki gydymo – apie 4,8 mmol/l), cholesterolio koncentracijai sumažinti iki reikiamos pagal Europos aterosklerozės sąjungos 1998 metų rekomendacijas. Maždaug 80 % pacientų, vartojančių 10 mg Crestor per parą, plazmoje MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo iki reikiamos pagal Europos aterosklerozės sąjungos rekomendacijas (mažesnės kaip 3 mmol/l).

Plataus tyrimo metu Crestor dozę didinant nuo 20 mg iki 80 mg nepriklausomai nuo cholesterolio koncentracijos plazmoje pokyčių, tirtas šio vaisto poveikis 435 pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija. Visomis dozėmis vartojamas Crestor palankiai veikė lipidų koncentraciją plazmoje, daliai pacientų ji pasiekdavo reikiamą. Padidinus paros dozę iki 40 mg (po 12 gydymo savaitių), MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo 53 %. 33 % pacientų plazmoje ji sumažėjo iki reikiamos pagal Europos aterosklerozės sąjungos rekomendacijas (mažesnės kaip 3 mmol/l).

Atviro klinikinio tyrimo metu Crestor dozę didinant nuo 20 mg iki 40 mg nepriklausomai nuo cholesterolio koncentracijos pokyčių, tirtas šio vaisto poveikis 42 pacientams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Bendroje populiacijoje MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo vidutiniškai 22 %.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų, parodė, kad sumuojasi trigliceridų koncentraciją mažinantis Crestor ir fenofibrato poveikis bei DTL cholesterolio koncentraciją didinantis Crestor ir nikotino rūgšties poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Neįrodyta, kad rosuvastatinas apsaugotų nuo su lipidų anomalijomis susijusių komplikacijų, pvz., išeminės širdies ligos. Crestor įtakos mirštamumui ir sergamumui tyrimai dar nebaigti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbcija

Išgėrus Crestor, didžiausia rosuvastatino koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 5 val. Šio vaisto absoliutusias biologinis prieinamumas – apie 20 %.

Pasiskirstymas

Rosuvastatinas ekstensyviai kaupiamas kepenyse – pagrindinėje cholesterolio sintezės ir MTL cholesterolio klirensu vietoje. Rosuvastatino pasiskirstymo tūris – maždaug 134 litrai. Apie 90 % rosuvastatino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, ypač albumino.

Metabolizmas

Metabolizuojama nedidelė rosuvastatino dalis (apie 10 %). Metabolizmo tyrimais *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų ląsteles, nustatyta, kad citochromo P450 fermentų sistema rosuvastatino metabolizuoja mažai. Daugiausiai rosuvastatino metabolizuoja CYP2C9, mažiau – CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6. Pagrindiniai identifikuoti metabolitai – L-desmetilintas ir laktoninis. L-desmetilinto metabolito aktyvumas yra maždaug 50 % mažesnis negu rosuvastatino, o laktoninis metabolitas laikomas kliniškai neaktyviu. Daugiau kaip 90 % cirkuliuojančios HMG KoA reduktazės aktyvumo sumažėjimo lemia rosuvastatinas.

Išskyrimas

Maždaug 90 % rosuvastatino nepakitusio (rezorbuoto ir nerezorbuoto) patenka į išmatas, likusioji dalis išskiriama su šlapimu (5 % – nepakitusio). Jo eliminacijos pusinis laikas plazmoje – apie 19 val. Vartojant šį vaistą didesnėmis dozėmis, jo eliminacijos pusinis laikas nepailgėja. Rosuvastatino plazminio klirensu geometrinis vidurkis – apie 50 l/val. (variacijos koeficientas – 21,7 %). Rosuvastatino (kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių) kaupimuisi kepenyse svarbus membranos nešiklis OATP-C. Be to, šis nešiklis svarbus rosuvastatino eliminacijai per kepenis.

Farmakokinetikos linijinis pobūdis

Rosuvastatino sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei. Vartojant šį vaistą daug kartų (kasdien), jo farmakokinetikos parametrai nepakinta.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos rosuvastatino farmakokinetikai neturi.

Rasė. Farmakokinetikos tyrimais Japonijoje gyvenantiems japonams ir Singapūre gyvenantiems kiniečiams apskaičiuota maždaug 2 kartus didesnė AUC mediana negu vakarų kaukaziečiams. Aplinkos ir genetinių veiksnių įtaka šiems skirtumams nežinoma. Populiacinė farmakokinetikos analizė kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų kaukaziečių ir juodosios rasės pacientų organizme neparodė.

Inkstų funkcijos nepakankamumas. Tiriant įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu sergančius pacientus nustatyta, kad lengvo ir vidutinio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumas neturi įtakos rosuvastatino bei N-desmetilinto metabolito koncentracijai plazmoje. Sunkių inkstų funkcijos nepakankamumu sergančių pacientų (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) plazmoje rasta 3 kartus didesnė rosuvastatino ir 9 kartus didesnė N-desmetilinto metabolito koncentracija negu sveikų savanorių. Rosuvastatino pusiausvyrinė koncentracija hemodializuojamų pacientų plazmoje buvo maždaug 50 % didesnė negu sveikų savanorių.

Kepenų funkcijos nepakankamumas. Tirti įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai. Kai *Child-Pugh* rodiklis 7 arba mažesnis, sisteminės rosuvastatino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Dviems asmenims, kurių *Child-Pugh* rodiklis buvo atitinkamai 8 ir 9, nustatyta bent 2 kartus didesnė rosuvastatino sisteminė ekspozicija negu tiems, kurių *Child-Pugh* rodiklis mažesnis. Rosuvastatino vartojimo pacientams, kurių *Child-Pugh* rodiklis yra didesnis kaip 9, patirties nėra.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastiniai iiklinikiniai farmakologinio saugumo, kartojamų dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir potencialaus kancerogeninio poveikio tyrimai ypatingo pavojaus žmogui neparodė. Tiriant prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu vartojamo rosuvastatino poveikį žiurkėms, toksinis vaisto poveikis reprodukcijai pasireiškė tuo, kad jaunikliai gimė mažesni, mažesnio svorio, mažiau jų išgyveno. Šių

poveikių pastebėta duodant vaisto dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį nėščioms patelėms, ir esant kelis kartus didesnei sisteminei ekspozicijai negu žmogui vartojant šį vaistą terapinėmis dozėmis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdyje

Laktozės monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kalcio fosfatas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelėje

Laktozės monohidratas

Hipromeliozė

Glicerolio triacetatas

Titano dioksidas (E171)

Geltonas trivalentės geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aluminio laminato ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 arba 100 tablečių ir didelio tankio polietileniniai buteliukai, 30 arba 100 tablečių.

Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRavimo LIUDIJIMO TURĖTOJAS

<Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)>

{Pavadinimas ir adresas}

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

<Pildyti savo šalies kalba>

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

<Pildyti savo šalies kalba>

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA