

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMU, FARMACEITISKO FORMU, ZĀĻU STIPRUMA, LIETOŠANAS
VEIDA, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJU UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ĪPAŠNIEKU
SARAKSTS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieki/pieteikuma iesniedzēji</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austrija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Beļģija	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Beļģija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Dānija	AstraZeneca A/SRoskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dānija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Somija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Francija	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Francija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Grieķija	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Grieķija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieki/pieteikuma iesniedzēji</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dānija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Īrija	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Apvienotā Karaliste	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Itālija	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nīderlande	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Luksemburga	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Beļģija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Nīderlande	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nīderlande	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Portugāle	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieki/pieteikuma iesniedzēji</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceitiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugāle				
Zviedrija	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Zviedrija	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli
Apvienotā Karaliste	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Apvienotā Karaliste	Crestor	5 mg	Apvalkota tablete	Perorāli

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

CRESTOR 5 mg ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Rosuvastatīns (*Crestor*) 10 mg pašlaik ir atļauts vairumā dalībvalstu kā iesākuma un uzturošā deva ar pieņemamu riska/ieguvuma attiecību. Aktualizētā klīnisko pētījumu informācija un pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas iegūtie dati nedod pamatu mainīt šo novērtējumu vai ieteikt šai devai specifiskas izmaiņas zāļu parakstīšanā.

Atšķirības lipīdu līmeņa pazemināšanas efektivitātē starp 5 mg un 10 mg rosuvastatīna devu ir statīniem sagaidāmās, t.i., devas divkāršošana no 5 mg uz 10 mg (kā ar sākuma devu, tā ar palielināšanu titrējot) izraisa ZBL-H līmeņa pazemināšanu ar vidēji 6 % lielu soli, no vidēji 41 % uz 47 %. Šī pazemināšanas soļa nozīmīguma novērtējums ir sarežģīts, un tajā ir jāņem vērā viss datu apjoms, kas iegūts šīs klases vielu klīniskajos pētījumos. Tas atspoguļojas pieejamajās ārstēšanas vadlīnijās, ko piedāvā zinātniskās aprindas. Pieejamie dati nedod iespēju noteikt vispārējo robežlielumu, pēc kura ZBL-H tālāka pazemināšana ir nesekmīga. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja jau ir atzīmējusi citām šīs klases zālēm ZBL-H līmeņa pazemināšanas >45 % potenciālo svarīgumu un to, ka tas ir jāņem vērā pie individuālas sākumdevas izvēles.

Kopējā pieredze ar 5 mg rosuvastatīnu ir ierobežotāka nekā ar 10 mg devu, bet pieejamā klīnisko pētījumu informācija un dati, kas iegūti pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas neliecina par būtisku ieguvu no nekaitīguma viedokļa grupās, kas saņēma 5 mg devu, salīdzinot ar 10 mg devu. Nav datu, kas liecinātu, ka rosuvastatīnam, salīdzinot ar citiem statīniem, notiek par straujāka blakņu (miopātija, hepatotoksicitāte) palielināšanās, devai pieaugot. Tiek uzskatīts par nepieciešamu paredzēt rosuvastatīnam visumā lielāku attiecību starp sākumdevu un maksimālo devu (20 mg kopējai mērķpopulācijai, 40 mg atsevišķiem pacientiem) nekā tika paredzēts citiem statīniem, ko novērtēja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (simvastatīns, pravastatīns). Drīzāk jau, ir rūpīgi jāizvēlas sākumdeva, ņemot vērā potenciālās nekaitīguma problēmas konkrētajam pacientam, kas pamatotas, piemēram, ar jutību pret blaknēm un farmakokinētikas apsvērumiem.

Var secināt, ka ieguvuma/riska attiecība ir par labu *Crestor* 5 mg vai 10 mg devai kā alternatīvām sākumdevām. Pie sākumdevas izvēles individuālam pacientam ir jāņem vērā efektivitātes un nekaitīguma aspekti atbilstoši zāļu aprakstā izklāstītajiem.

PAMATS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Pamatojoties uz konstatējumiem, ka:

- ⇒ *Crestor* 10 mg dienas deva izraisa lielāku ZBL-H līmeņa pazemināšanos nekā 5 mg deva,
- ⇒ No datiem, kas iegūti pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas vai klīniskajos pētījumos, nav konstatējama svarīga atšķirība nekaitīgumā vai panesamībā starp rosuvastatīna 5 mg un 10 mg devu,

Var secināt, ka ieguvuma/riska attiecība ir par labu *Crestor* 5 mg vai 10 mg devai kā alternatīvām sākumdevām. Pie sākumdevas izvēles individuālam pacientam ir jāņem vērā efektivitātes un nekaitīguma aspekti atbilstoši zāļu aprakstā izklāstītajiem.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS LATVIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Crestor 5 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas skatīt apakšpunktu. 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Apaļas, dzeltenā krāsā, ar iegravētu uzrakstu “ZD4522” un “5” vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primāra hiperholesterinēmija (IIa tips tostarp arī heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija) vai jaukta dislipidēmija (II b tips) kā papildlīdzeklis diētai, ja atbildreakcija 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 aferzei) vai, ja šāda terapija nav pietiekama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas uzsākšanas, pacientam ir jānozīmē standarta holesterolu pazeminoša diēta, kura ir jāturpina arī ārstēšanas laikā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši terapijas mērķim un pacienta atbildreakcijai, izmantojot pieņemtās vienotās 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. Sākumdevas 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 apakšnodaļu 5.1 Farmakodinamiskās īpašības).

Ņemot vērā pieaugušo ziņojumu skaitu par blaknēm 40 mg devai, salīdzinājumā ar mazākām devām (skat. nodaļu 4.8 Nevēlamās blakusparādības), devas titrēšana līdz maksimāli 40 mg devai 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 (sk. 4.4 nodaļu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). 40 mg devas lietošanu ir ieteicams uzsākt speciālista uzraudzībā.

Crestor 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 Crestor lietošana bērniem nav ieteicama.

Lietošana gados veciem cilvēkiem

Pacientiem > 70 gadiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg (sk. 4.4 nodaļu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

Deva pacientiem ar nieru mazspēju

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem deva nav jāpiemēro. Pacientiem ar vidēji smagiem (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 Crestor ir kontrindicēts pie visām devām (sk. nodaļas 4.3. Kontrindikācijas un 5.2. Farmakokinētiskās īpašības).

Deva pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem

Rosuvastatīna sistēmiskā ekspozīcija nepaaugstinājās pacientiem ar vērtējumu 7 punkti pēc Child-Pugh klasifikācijas. Tomēr palielināta biopieejamība tika novērota pacientiem ar 8 un 9 punktiem pēc Child-Pugh skalas (sk. nodaļu 5.2 Farmakokinētiskās īpašības). Šādiem pacientiem jāapsver nepieciešamība novērtēt nieru funkcijas (sk. 4.4 nodaļu Īpaši norādījumi un piesardzība lietošanā). Nav lietošanas pieredzes pacientiem ar Child-Pugh vērtējumu virs 9 punktiem. Crestor ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (sk. nodaļu 4.3 Kontrindikācijas).

Rase

Novērota palielināta sistēmiskā iedarbība japāņu un ķīniešu izcelsmes pacientiem (sk. nodaļu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā un nodaļu 5.2 Farmakokinētiskās īpašības). Japāņu un ķīniešu izcelsmes pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg. 40 mg deva japāņu un ķīniešu izcelsmes pacientiem ir kontrindicēta. (sk. nodaļas 4.3 Kontrindikācijas un 5.2 Farmakokinētiskās īpašības).

Deva pacientiem ar miopātijas predispozīciju

Ieteicamā sākumdeva pacientiem ar predisponējošiem faktoriem miopātijai ir 5 mg (sk. nodaļu 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

Dažiem no šiem pacientiem 40 mg deva ir kontrindicēta (sk. nodaļu 4.3. Kontrindikācijas).

4.3 Kontrindikācijas

Crestor ir kontrindicēts:

- pacientiem ar palielinātu jutību pret rosuvastatīnu vai jebkuru no šo zāļu sastāvdaļām;
- 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 lieto 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);
- hipotireoīdisms;
- iedzimti muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana;

- situācijas, kurās var paaugstināties plazmas līmenis;
- japāņu un ķīniešu izcelsmes pacienti;
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

(skat. nodaļas 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi un 5.2 Farmakokinētiskās īpašības).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri saņem augstākās Crestor devas, īpaši - 40 mg, ir novērota pārsvarā tubulāras izcelsmes proteīnūrija, nosakot ar teststrēmelēm. Tā parasti ir pārejoša un nav saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru sasilšanu. (sk. nodaļu 4.8 Nevēlamās blakusparādības). Pacientiem, kas saņem 40 mg, veicot pārbaudi ierastā kārtībā, jāapsver vajadzība pēc nieru funkcijas kontroles.

Ietekme uz kaulu un muskuļu sistēmu

Pacientiem, kuri lieto Crestor dažādās devās, bet īpaši virs 20 mg, ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze.

Kreatinīna kināzes (KK) noteikšana

Kreatinīna kināzes 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 ordinējot Crestor pacientiem, kam ir miopātiju/rabdomiolīzi veicinoši faktori. Šādi faktori ir:

- nieru darbības traucējumi
- hipotireoidisms
- pacientiem, kam personīgā vai ģimenes anamnēzē ir pārmantotas muskuļu slimības
- pacientiem, kam anamnēzē ir novērotas muskuļu toksicitātes pazīmes, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu
- pārmērīga alkohola lietošana
- vecums > 70 gadiem
- situācijas, kurās var paaugstināties plazmas līmenis (sk. 5.2 nodaļu Farmakokinētiskās īpašības)
- 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 ($> 5 \times$ ANR) vai, ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir $\leq 5 \times$ ANR). Ja simptomi pāriet un KK koncentrācija kļūst normāla, tad var atsākt terapiju ar Crestor 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 Crestor 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 Crestor kombinācija ar gemfibrozilu. Crestor lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē guvums no lipīdu līmeņa tālākas pazemināšanas pret iespējamo terapijas risku. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrāta lietošanu. (sk. 4.5 nodaļu Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi un nodaļu 4.8 Nevēlamās blakusparādības).

Crestor 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 Crestor uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pastiprināti lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība. Ir ieteicams pirms Crestor terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus, kontrolēt aknu funkcionālos testus. Crestor ir jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja sēruma transamināžu rādītāji pārsniedz normas augstāko robežu vairāk kā 3 reizes.

Pacientiem ar sekundāru hiperholesterinēmiju, ko izraisījis hipotīroidisms vai nefrotiskais sindroms, pirms Crestor terapijas uzsākšanas jāārstē pamatslimība.

Rase

Farmakokinētikas pētījumi parāda palielinātu ekspozīciju japāņu un ķīniešu izcelsmes pacientiem salīdzinot ar balto rasi (sk. nodaļas 4.2 Devas un lietošanas veids un 5.2 Farmakokinētiskās īpašības).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ciklosporīns. Lietojot Crestor vienlaikus ar ciklosporīnu, rosuvastatīna līmenis plazmā bija vidēji 7 reizes augstāks, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tādu pašu devu (Sk. 4.3. nodaļu Kontrindikācijas). Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Vitamīna K antagonisti

Tāpat kā lietojot citus HMG–CoA reduktāzes inhibitorus, arī Crestor lietošana vai devas palielināšana vienlaikus ar vitamīna K antagonistiem (piemēram, varfarīnu) var izraisīt INR (International Normalised Ratio) paaugstināšanos. Crestor pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR pazemināšanos. Šādos gadījumos ir vēlama INR monitorēšana.

Gemfibrozils un citi lipīdus pazeminoši medikamenti:

Crestor lietojot vienlaikus ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (Sk. 4.4. nodaļu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

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 1g/dienā) palielina miopātijas risku, ja tiek lietoti kopā ar HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, iespējams tāpēc, ka tie var izraisīt miopātiju arī vieni paši. 40 mg deva ir kontrindicēta ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (sk.nodaļu. 4.3 Kontrindikācijas un 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). Arī šiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg.

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

Eritromicīns

Lietojot Crestor vienlaikus ar eritromicīnu, LZL(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 Crestor vienlaikus ar pretapaugļošanās līdzekļiem, paaugstinās etinila estradiola un norgestrela LZL līmenis attiecīgi par 26% un 34%. Šīs izmaiņas plazmā jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas. Nav pieejami farmakokinētikas dati par vienlaicīgu Crestor un HAT lietošanu, tādēļ nevar izslēgt līdzīgu efektu, kaut gan šī kombinācijas 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 (CYP3A4 inhibitora) un rosuvastatīna lietošana izraisīja rosuvastatīna LZL paaugstināšanos par 28%. Šis nelielais paaugstinājums nav klīniski nozīmīgs. Tādēļ nav sagaidāma medikamentu mijiedarbība ar citohroma P450 saistīta metabolisma dēļ.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Crestor 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 (Sk. nodaļu 5.3 Preklīniskie dati par drošību). Ja pacientei iestājas grūtniecība šī medikamenta lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

Pelēm rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par medikamenta ekskrēciju pienā cilvēkiem.

(Sk. nodaļu 4.3.Kontrindikācijas).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par Crestor ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas. Tomēr pamatojoties uz farmakodinamiskām īpašībām, maz iespējams, ka Crestor varētu ietekmēt šo spēju.

Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka terapijas laikā var būt reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Crestor izraisītas blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas.

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar Crestor mazāk nekā 4% ārstēto pacientu izstājās no klīniskiem pētījumiem blakusparādību dēļ.

Blakusparādību biežums tiek klasificēts sekojoši : bieži ($> 1/100$, $< 1/10$), retāk ($>1/1000$, $<1/100$), reti ($>1/10\ 000$, $<1/1000$).

Imūnās sistēmas slimības

Reti: hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot angioedēmu

Nervu sistēmas slimības

Bieži: galvassāpes, reibonis

Kuņģa-zarnu trakta slimības

Bieži: aizcietējumi, slikta dūša, sāpes vēderā

Ādas un zemādas audu slimības

Retāk: nieze, izsitumi, nātrene

Muskuļu-skeleta un saistaudu slimības

Bieži: mialģija
Reti: miopātija un rabdomiolīze

Vispārēji traucējumi

Bieži: astēnija

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

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, ārstētiem ar Crestor ir novērota proteīnūrija, nosakot ar teststrēmeli, galvenokārt tubulāras izcelsmes. Proteīna daudzums urīnā ir atrasts (sākot no olbaltuma zīmēm līdz ++ vai vairāk), 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 un tā neveicina akūtas vai progresējošas nieru slimības.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Ar Crestor ārstētiem pacientiem ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātijas un reti – rabdomiolīze.

Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem pie visām devām, bet īpaši pie devas >20 mg, 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 (sk. 4.4 nodaļu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

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 kreatinīnfosfokināzes līmenis. Hemodialīze nav 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 (enzīms, kas ierobežo 3–hidroksi–3–metilglutaril koenzīma A pārvēršanas ātrumu par mevalonātu, holesterola priekšsavienojumu) inhibitors. Rosuvastatīna primārās darbības vieta ir aknas kas ir mērķa orgāns holesterola pazemināšanai.

Rosuvastatīns palielina ZBL šūnas virsmas receptoru skaitu aknās, veicinot ZBL saistīšanu un katabolismu, un nomāc ĻZBL sintēzi aknās, tādējādi mazinot kopējo ĻZBL un ZBL daļiņu skaitu.

Farmakodinamiskie efekti

Crestor mazina paaugstinātu ZBL–holesterola, kopējā holesterola un triglicerīdu līmeni un paaugstina ABL–holesterola līmeni, kā arī pazemina ApoB, neABL–H, LpZBL–H, LpZBL–TG un palielina ApoA–I līmeni (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Atbildreakcija pret devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju (IIa un IIb tips)
(Pielāgota vidējā procentuālā novirze no sākotnējā līmeņa)

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

Atbildreakciju novēro 1 nedēļu pēc terapijas sākšanas un 90% no maksimālās atbildreakcijas parasti tiek sasniegti 2 nedēļu laikā. Maksimālā atbildreakcija parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas pēc tam.

Klīniskā efektivitāte

Crestor 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 Crestor 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 Crestor, sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL–C līmenim (<3 mmol/l).

Lielā pētījumā ar pacientiem, kam ir heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija, 435 cilvēkiem deva 20 – 80 mg Crestor, forsētas devas palielināšanas veidā. Visām Crestor devām konstatēja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem un ārstēšanas mērķa rezultātiem. 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 atbildreakciju pret 20 – 40 mg Crestor. Kopējā populācijā ZBL–H pazeminājās vidēji par 22%.

Klīniskos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu, ir pierādīta Crestor papildus efektivitāte triglicerīdu samazināšanai, lietojot to kombinācijā ar fenofibrātu, un ABL–C līmeņa paaugstināšanai, lietojot to kombinācijā ar niacīnu (sk. sadaļu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

Pazeminot kopējā holesterola, ZBL–H un apolipoproteīna B līmeni, ir pierādīta kardiovaskulāro notikumu riska un mirstības samazināšanās. Crestor pētījumi par mirstību un saslimstību nav vēl pabeigti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija:

Maksimālais līmenis plazmā tiek sasniegts apmēram 5 h pēc devas iekšķīgas lietošanas. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 20%.

Sadale:

Rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterola sintēzes un ZBL–H klīrensa vieta. Rosuvastatīna šķīstamais sadales tilpums ir apmēram 134 l. Aptuveni 90% rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt ar albumīnu.

Metabolisms: Rosuvastatīna metabolisms ir ierobežots (aptuveni 10%), galvenokārt par N–dezmetilsavienojumu un laktona savienojumu. N–dezmetilsavienojums ir apmēram par 50 % mazāk aktīvs kā rosuvastatīns, turpretī laktona savienojums tiek uzskatīts kā klīniski neaktīvs. Pamatsavienojums 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. Plazmas eliminācijas pusperiods nepagarinās pie augstākām devām. Ģeometriski vidējais plazmas klīrenss ir apmēram 50 litri/stunda (noviržu koeficients 21,7%). Tāpat kā citiem HMG–CoA reduktāzes inhibitoriem, rosuvastatīna metabolismā aknās piedalās membrānas transportētājs OATP-C, kam ir svarīga nozīme rosuvastatīna eliminācijai aknās.

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

Īpašas pacientu grupas

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

Rase. Farmakokinētikas pētījumi rāda aptuveni 2-kāršu vidējā L_{ZL} un C_{max} palielinājumu gan japāņu izcelsmes pacientiem, kuri dzīvo Japānā, gan ķīniešu izcelsmes pacientiem, kuri dzīvo Singapūrā, salīdzinot ar rietumos dzīvojošo balto rasi. Vides un ģenētisko faktoru nozīme šo novēroto atšķirību izcelsmē nav noskaidrota. Populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā balto un tumšādaino grupās.

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

Aknu mazspēja. Pētījumā ar pacientiem, kam bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi (vērtējums 7 un mazāk pēc Child-Pugh klasifikācijas), nekonstatēja pastiprinātu rosuvastatīna iedarbību. Taču 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 un kancerogēnisko īpašību pētījumos nekonstatēja īpašu nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēku. Prenatālos un pēcnatālos pētījumos ar pelēm reproduktīvā toksicitāte bija acīmredzama pēc pazeminātā metiena lieluma un svara kā arī mazuļu dzīvotspējas. Šie efekti tika novēroti lietojot toksiskas devas sistēmiskai iedarbībai, kas vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības līmeni.

6. Farmaceitiskais raksturojums

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes serde

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kalcija fosfāts
Krospovidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Glicerīna triacetāts
Titāna dioksīds (E 171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
ABPE pudelītes: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt pudelīti cieši aizvērtu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija folijas/ alumīnija lamināta blisteri pa 7,14,15,20,28,30,42,50,56,60,84,98 un 100 tabletēm un ABPE pudelītes pa 30 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli>

{Nosaukums un adrese}

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

<Aizpilda nacionāli>

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

<Aizpilda nacionāli>

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS