

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Romazic 5 mg apvalkotās tabletes
Romazic 10 mg apvalkotās tabletes
Romazic 20 mg apvalkotās tabletes
Romazic 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Romazic 5 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 5 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).
Romazic 10 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 10 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).
Romazic 20 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 20 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).
Romazic 40 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 40 mg rosuvastatīna (*Rosuvastatinum*) (rosuvastatīna kalcija sāls veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs, laktozes monohidrāts.

Romazic 5 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 41,572 mg laktozes monohidrāta.
Romazic 10 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 83,144 mg laktozes monohidrāta.
Romazic 20 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 166,288 mg laktozes monohidrāta.
Romazic 40 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 332,576 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Romazic 5 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu „5” vienā pusē.
Romazic 10 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu „10” vienā pusē.
Romazic 20 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu „20” vienā pusē.
Romazic 40 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmijas ārstēšana

Pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 6 gadiem vai vecākiem primāras hiperholesterinēmijas (IIa tips, tostarp arī heterozigotiskas ģimenes hiperholesterinēmijas) vai jauktas dislipidēmijas (IIb tips) gadījumā kā papildlīdzeklis diētai, ja atbildes reakcija uz diētas ievērošanu un cita veida nemedikamentozo terapiju (piemēram, fizisko aktivitāti, svara pazemināšanu) nav pietiekama.

Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju papildus diētai un citām lipīdu līmeni pazeminošām ārstēšanas metodēm (piemēram, ZBL aferēzei), ja tās nav piemērotas.

Kardiovaskulāro gadījumu profilakse

Nozīmīgāko kardiovaskulāro gadījumu profilaksei pacientiem ar palielinātu pirmo kardiovaskulāro gadījumu iespējamību (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī papildus citu riska faktoru novēršanai.

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.

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

Hiperholesterinēmijas ārstēšana

Ieteicamā sākumdeva ir 5 vai 10 mg iekšķīgi vienu reizi dienā gan pacientiem, kuri uzsāk statīnu terapiju, gan pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Sākumdevas izvēle ir atkarīga no katra pacienta holesterīna līmeņa un iespējamā kardiovaskulārā riska, kā arī iespējamā blakusparādību riska (skatīt zemāk). Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ņemot vērā pieaugušo ziņojumu skaitu par blakusparādībām 40 mg devai salīdzinājumā ar mazākām devām (skatīt 4.8. apakšpunktu), devas kāpināšana līdz maksimāli 40 mg jāizmanto vienīgi pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro risku (īpaši ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumā), kuriem terapijas mērķi neizdodas sasniegt ar 20 mg devu un kuriem tiks nodrošināta turpmāka kontrole ierastā kārtībā (skatīt 4.4. apakšpunktu). 40 mg devas lietošanu ir ieteicams uzsākt speciālista uzraudzībā.

Kardiovaskulāro gadījumu profilakse

Pētījumā, nosakot kardiovaskulāro gadījumu riska samazināšanos, izmantoja 20 mg devu dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Lietošana bērniem jāuzrauga speciālistam.

Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecumam (Tannera skalas <II - V).

Heterozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija

Bērniem un pusaudžiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju parasti sākuma deva ir 5 mg dienā.

- 6 - 9 gadus veciem bērniem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju parastā deva ir 5-10 mg vienu reizi dienā iekšķīgi. Šai vecuma grupai nav pētījumu par 10 mg lielāku devu lietošanas drošumu un efektivitāti.
- 10 - 17 gadus veciem bērniem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju parastā deva ir 5-20 mg vienu reizi dienā iekšķīgi. Šai vecuma grupai nav pētījumu par 20 mg lielāku devu lietošanas drošumu un efektivitāti.

Bērniem devas titrēšana jāveic saskaņā ar individuālo atbildes reakciju un panesamību, atbilstoši ieteikumiem pediātrisko pacientu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar rosuvastatīnu, bērniem un pusaudžiem jānozīmē standarta holesterīnu pazeminoša diēta, kas jāturpina arī rosuvastatīna terapijas laikā.

Homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija

6 - 17 gadus veciem bērniem ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju ieteicamā maksimālā deva ir 20 mg vienu reizi dienā.

Ieteicamā sākuma deva ir 5 - 10 mg vienu reizi dienā atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un tā, vai statīni ir jau lietoti. Titrēšana līdz maksimālajai devai - 20 mg vienu reizi dienā - jāveic saskaņā ar pediātrisko pacientu individuālo atbildes reakciju un panesamību, atbilstoši ieteikumiem pediātrisko pacientu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas ar rosuvastatīnu bērniem un

pusaudžiem jāordinē standarta holesterīnu pazeminoša diēta; šī diēta jāturpina arī rosuvastatīna terapijas laikā.

Lietošanas pieredze ar citām devām, nevis 20 mg, šajā populācijā ir ierobežota.

40 mg tabletes nav piemērotas lietošanai pediatriem pacientiem.

Par 6 gadiem jaunāki bērni

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, nav pētīta. Tādēļ Romazic nav ieteicams lietošanai bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Lietošana gados veciem cilvēkiem

Pacientiem >70 gadiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav nepieciešama cita devas piemērošana attiecībā uz vecumu.

Devu 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 devas ir kontrindicēta. Pacientiem ar smagiem nieru funkcijas traucējumiem visas rosuvastatīna devas ir kontrindicētas (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Devu 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 5.2. apakšpunktu). Šādiem pacientiem jāapsver nepieciešamība pēc nieru funkcijas novērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav lietošanas pieredzes pacientiem ar *Child-Pugh* vērtējumu virs 9 punktiem. Rosuvastatīns ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rase

Novērota palielināta sistēmiskā iedarbība Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicamā sākumdeva Āzijas izcelsmes pacientiem ir 5 mg. 40 mg deva šiem pacientiem ir kontrindicēta.

Genētiskais polimorfisms

Zināms, ka specifiski ģenētiskā polimorfisma veidi var pastiprināt rosuvastatīna darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja zināms, ka pacientam ir šādi specifiski polimorfisma veidi, ieteicama mazāka rosuvastatīna dienas deva.

Devu pacientiem ar miopātijas predispozīciju

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

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

Vienlaicīga terapija

Rosuvastatīns ir dažādu transportproteīnu (piemēram, OATP1B1 un BCRP) substrāts. Miopātijas (arī rabdomiolīzes) risks palielinās, ja rosuvastatīnu lieto vienlaikus ar noteiktām zālēm, kas var paaugstināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā mijiedarbības dēļ ar šiem transportproteīniem (piemēram, ciklosporīns un noteikti proteāzes inhibitori, arī ritonavīra un atazanavīra, lopinavīra un/vai tipranavīra kombinācijas; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas iespējams, jāapsver citu zāļu lietošana un, ja tas nepieciešams, jāapsver īslaicīga rosuvastatīna lietošanas pārtraukšana. Gadījumos, kad no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas ar rosuvastatīnu nevar izvairīties, rūpīgi jāapsver vienlaicīgas terapijas ieguvums un risks un rosuvastatīna devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Rosuvastatīns ir kontrindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret rosuvastatīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kuriem 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 darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- pacientiem ar miopātiju;
- pacientiem, kuri vienlaikus lieto ciklosporīnu;
- grūtniecības un krūts barošanas laikā, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto piemērotu kontracepciju.

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

- vidēji smagi 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;
- gadījumi, kad var paaugstināties rosuvastatīna līmenis plazmā;
- Āzijas izcelsmes pacienti;
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

(Skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, kuri ārstēti ar lielākām rosuvastatīna devām, īpaši 40 mg lielām devām, novērota ar teststrēmeļu palīdzību konstatēta galvenokārt tubulāras izcelsmes proteinūrija, tomēr vairumā gadījumu tā bija pārejoša vai periodiska. Proteinūrija parasti ir pārejoša un nav saistīta ar akūtu vai progresējošu nieru saslimšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas periodā pēc 40 mg lielu devu lietošanas biežāk aprakstīti nopietnu nieru patoloģiju gadījumi. Pacientiem, kuri saņem 40 mg devu, veicot pārbaudi ierastā kārtībā, jāapsver vajadzība pēc nieru funkcijas kontroles.

Ietekme uz kaulu un muskuļu sistēmu

Ir ziņots par rosuvastatīna ietekmi uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija un reti rabdomiolīze, lietojot rosuvastatīnu dažādās devās, bet īpaši virs 20 mg.

Ļoti reti rabdomiolīzes gadījumi ziņoti, lietojot ezetimibu kombinācijā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu) un jāievēro piesardzība šādas kombinācijas lietošanā.

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

Kreatīnkināzes noteikšana

Kreatīnkināzes (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 x virs ANR, terapiju nedrīkst uzsākt.

Pirms terapijas

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

- nieru darbības traucējumi,
- hipotireoīdisms,
- pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir pārmantotas muskuļu slimības,

- pacientiem, kuriem anamnēzē ir muskuļu toksicitātes pazīmes, lietojot kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vai fibrātu,
- pārmērīga alkohola lietošana,
- vecums >70 gadiem,
- gadījumi, kad var paaugstināties rosuvastatīna līmenis plazmā (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu),
- vienlaicīga fibrātu lietošana.

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

Terapijas laikā

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 (>5x ANR) vai, ja muskuļu simptomi ir smagi un ikdienā izraisa nepatīkamas sajūtas (pat tad, ja KK līmenis ir <5x ANR). Ja simptomi pāriet un KK koncentrācija kļūst normāla, tad var atsākt terapiju ar rosuvastatīnu vai kādu citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, lietojot viszemāko ieteicamo devu un turpinot pacienta rūpīgu novērošanu. Asimptomātiskiem pacientiem KK līmeņa monitorēšana nav nepieciešama. Ļoti reti ziņots par imūnmediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM), kas radusies statīnu, arī rosuvastatīna, lietošanas laikā vai pēc tās. IMNM klīniski raksturīgs proksimālo muskuļu vājums un seruma kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās, kas saglabājas pēc statīnu terapijas pārtraukšanas.

Klīniskos pētījumos nelielam skaitam pacientu, lietojot rosuvastatīnu kopā ar kādu citu līdzekli, nekonstatēja pastiprinātu ietekmi uz skeleta muskuļiem. Tomēr pacientiem, kuri saņēma citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrīnskābes atvasinājumiem piemēram, 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 rosuvastatīna kombinācija ar gemfibrozilu. Rosuvastatīnu lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem vai nikotīnskābi, rūpīgi jāizvērtē guvums no lipīdu līmeņa tālākas pazemināšanas pret iespējamo terapijas risku. 40 mg devas ir kontrindicētas ar vienlaicīgu fibrātu lietošanu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Romazic nedrīkst lietot vienlaicīgi ar fuzidīnskābes zāļu formām sistēmiskai lietošanai vai arī 7 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar fuzidīnskābi. Pacientiem, kam sistēmisku fuzidīnskābes lietošanu uzskata par būtisku, statīna lietošana jāpārtrauc uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku. Ir bijuši ziņojumi par rbdomiolīzi (arī par dažiem letāliem gadījumiem) pacientiem, kas saņem fuzidīnskābi un statīnus kombinācijā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem jānorāda vērsties pēc medicīniskas palīdzības, līdzko rodas jebkādi muskuļu vājuma, sāpju vai jutīguma simptomi.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc pēdējās fuzidīnskābes devas lietošanas.

Izņēmuma gadījumā, kad nepieciešama ilgstoša fuzidīnskābes sistēmiska lietošana, piemēram, ārstējot smagas infekcijas, vienlaicīga rosuvastatīna un fuzidīnskābes lietošana apsverama tikai individuāli un stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Rosuvastatīnu nedrīkst lietot pacientam ar akūtu, nopietnu slimību, kas liecina par miopātiju vai veicina sekundāras nieru mazspējas rašanos rbdomiolīzes 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 rosuvastatīnu uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri pastiprināti lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Ir ieteicams pirms terapijas uzsākšanas un pirmos 3 terapijas mēnešus kontrolēt aknu funkcionālos testus. Rosuvastatīna lietošana jāpārtrauc vai deva jāsamazina, ja seruma transamināžu rādītāji pārsniedz normu vairāk kā 3 reizes. Ziņojumi par smagiem aknu bojājumiem (galvenokārt par paaugstinātām aknu transamināzēm) praksē ir biežāki ar rosuvastatīna 40 mg devu.

Pacientiem ar sekundāru hiperholesterinēmiju, ko izraisisjusi hipotireoze vai nefrotiskais sindroms, pirms rosuvastatīna terapijas uzsākšanas jāārstē pamatslimība.

Rase

Farmakokinētikas pētījumi parāda palielinātu ekspozīciju Āzijas izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar balto rasi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Pacientiem, kuri saņēma rosuvastatīnu vienlaikus ar dažādiem proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonavīru, novēroja palielinātu rosuvastatīna sistēmisko darbību. Jāņem vērā gan ieguvums no rosuvastatīna lipīdu līmeni mazinošās darbības HIV pacientiem, kuri saņem proteāzes inhibitorus, gan potenciālā rosuvastatīna koncentrācijas palielināšanās, sākot lietot rosuvastatīnu un palielinot tā devu ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem pacientiem. Vienlaicīga noteiku proteāzes inhibitoru lietošana nav ieteicama, izņemot gadījumus, kad pielāgo rosuvastatīna devu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tai raksturīgie simptomi ietver apgrūtinātu elpošanu, neproduktīvu klepu un vispārējā stāvokļa pasliktināšanos (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību, ārstēšana ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīni kā zāļu grupa paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar augstu diabēta risku nākotnē var izraisīt hiperglikēmijai atbilstošu līmeni, kad jāveic standarta diabēta aprūpe. Tomēr šo risku attaisno vaskulārā riska samazināšanās, lietojot statīnus, tādēļ tam nevajadzētu būt statīnu terapijas pārtraukšanas iemeslam. Hiperglikēmijas riskam pakļautie pacienti (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 – 6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāuzrauga gan klīniski, gan bioķīmiski saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

JUPITER pētījumā novērotā kopējā cukura diabēta sastopamība bija 2,8% rosuvastatīna lietotājiem un 2,3% placebo lietotājiem, galvenokārt pacientiem, kam glikozes līmenis tukšā dūšā ir 5,6 – 6,9 mmol/l.

Pediātriskā populācija

Lineārās augšanas (auguma garuma), ķermeņa masas, KMI (ķermeņa masas indeksa) un sekundāro dzimumbrieduma pazīmju pēc Tannera iedalījuma pediātriskiem pacientiem no 6 līdz 17 gadu vecumam, kas lietoja rosuvastatīnu, novērtējums aprobežojas ar divu gadu periodu. Pēc terapijas diviem gadiem netika konstatēta nekāda ietekme uz augšanu, ķermeņa masu, KMI un dzimumnobriešanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, kas saņēma rosuvastatīnu, KK līmeņa paaugstināšanos $>10 \times \text{ANR}$ un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk salīdzinājumā ar novērojumiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Lietojot rosuvastatīnu, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā par Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*), kas var būt bīstama dzīvībai vai letāla. Zāļu parakstīšanas brīdī pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un stingri jāuzrauga. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šo reakciju, Romazic lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija. Ja, lietojot Romazic, pacientam ir radusies nopietna reakcija, piemēram, *SJS* vai *DRESS*, ārstēšanu ar šīm zālēm šim pacientam nekad vairs nedrīkst atsākt.

Laktozes nepanesība

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiVienlaikus lietotu zāļu ietekme uz rosuvastatīnuTransportproteīnu inhibitori

Rosuvastatīns ir noteiktu transportproteīnu, arī aknu piesaistes transportproteīna OATP1B1 un izplūdes transportproteīna BCRP inhibitors. Vienlaicīga rosuvastatīna lietošana ar zālēm, kas inhibē šos transportproteīnus, var paaugstināt rosuvastatīna koncentrāciju plazmā un palielināt miopātijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu, 1. tabulu).

Ciklosporīns

Lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar ciklosporīnu, rosuvastatīna līmenis plazmā bija vidēji 7 reizes augstāks, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tādu pašu devu (skatīt 1. tabulu).

Rosuvastatīns ir kontrindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga terapija neietekmēja ciklosporīna koncentrāciju plazmā.

Proteāzes inhibitori

Kaut gan nav zināms precīzs mijiedarbības mehānisms, vienlaicīga proteāzes inhibitoru lietošana var ļoti pastiprināt rosuvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Farmakokinētiskā pētījumā vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un divu proteāzes inhibitoru (300 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra) kombinēta līdzekļa lietošana veseliem brīvprātīgajiem bija saistīta ar apmēram attiecīgi trīs un septiņas reizes palielinātu rosuvastatīna AUC un C_{max} . Vienlaicīgu rosuvastatīna un dažu proteāzes inhibitoru kombinācijas lietošanu var apsvērt pēc rūpīgas rosuvastatīna devas pielāgošanas apsvēršanas, balstoties uz sagaidāmo rosuvastatīna darbības pastiprināšanos (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu, 1. tabulu).

Gemfibrozils un citi lipīdus pazeminošie medikamenti

Rosuvastatīnu lietojot vienlaikus ar gemfibrozilu, 2 reizes palielinājās rosuvastatīna C_{max} un AUC (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Ezetimibs

Vienlaicīga 10 mg rosuvastatīna un 10 mg ezetimiba lietošana 1,2 reizes palielināja rosuvastatīna AUC pacientiem ar hiperholesterinēmiju (1. tabula). Nevar izslēgt farmakodinamisku mijiedarbību starp rosuvastatīnu un ezetimibu, izraisot blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antacīdi

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, samazinājās rosuvastatīna AUC_(0-t) par 20% un C_{max} par 30%. Šī mijiedarbība ir saistīta ar eritromicīna pastiprinošo ietekmi uz zarnu motilitāti.

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. Tādēļ nav sagaidāma zāļu mijiedarbība ar citohromu P450 saistīta metabolisma dēļ. Klīniski nozīmīga rosuvastatīna mijiedarbība ar flukonazolu (CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru) vai ketokonazolu (CYP2A6 un CYP3A4 inhibitoru) nav novērota.

Tikagrelors

Tikagrelors var ietekmēt rosuvastatīna izdalīšanos caur nierēm, palielinot rosuvastatīna uzkrāšanās risku. Lai gan precīzs mehānisms nav zināms, dažos gadījumos tikagrelora un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja nieru darbības pavājināšanos, KFK līmeņa paaugstināšanos un rabdomiolīzi.

Mijiedarbība, kuras dēļ jāpielāgo rosuvastatīna deva (skatīt arī 1. tabulu):

Ja nepieciešams vienlaikus lietot rosuvastatīnu un citas zāles, kas pastiprina rosuvastatīna darbību, rosuvastatīna deva jāpielāgo. Ja sagaidāma iedarbības (AUC) palielināšanās par apmēram 2 un vairāk reizēm, sāk ar 5 mg rosuvastatīna vienu reizi dienā. Rosuvastatīna maksimālā dienas deva jāpielāgo tā, lai sagaidāmā rosuvastatīna darbība nepārsniegtu tādu, ko nodrošina 40 mg rosuvastatīna dienā, lietojot bez zālēm, kas mijiedarbojas, piemēram, 20 mg rosuvastatīna ar gemfibrozilu (darbība pastiprinās 1,9 reizes), 10 mg rosuvastatīna ar atazanavīru/ritonavīru (darbība pastiprinās 3,1 reizes).

1. tabula. Vienlaicīgi lietotu zāļu ietekme uz rosuvastatīna iedarbību (AUC; samazināšanās secībā) publicētos klīniskos pētījumos

Mijedarbojošos zāļu deva un lietošana	Rosuvastatīna deva un lietošana	Rosuvastatīna AUC* pārmaiņas
Ciklosporīns 75 mg divas reizes dienā līdz 200 mg divas reizes dienā, 6 mēnešus	10 mg vienu reizi dienā, 10 dienas	7,1 reizes ↑
Regorafenībs 160 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	5 mg viena deva	3,8 reizes ↑
Atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā, 8 dienas	10 mg, viena deva	3,1 reizes ↑
Velpatasvīrs 100 mg vienu reizi dienā	10 mg, viena deva	2,7 reizes ↑
Ombitasvīrs 25 mg/paritaprevīrs 150 mg/Ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā/dasabuvīrs 400 mg divas reizes dienā, 14 dienas	5 mg, viena deva	2,6 reizes ↑
Grazoprevīrs 200 mg/elbasvīrs 50mg vienu reizi dienā, 11 dienas	10 mg, viena deva	2,3 reizes ↑
Glekaprevīrs 400 mg/pibrentasvīrs 120 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	5 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	2,2 reizes ↑
Lopinavīrs 400 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 17 dienas	20 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	2,1 reizes ↑
Klopidogrelis 300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg 24 stundās	20 mg, viena deva	2 reizes ↑
Gemfibrozils 600 mg divas reizes dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	1,9 reizes ↑
Eltrombopags 75 mg vienu reizi dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	1,6 reizes ↑
Darunavīrs 600 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 7 dienas	10 mg vienu reizi dienā, 7 dienas	1,5 reizes ↑
Tipranavīrs 500 mg/ritonavīrs 200 mg divas reizes dienā, 11 dienas	10 mg, viena deva	1,4 reizes ↑
Dronedarons 400 mg divas reizes dienā	Nav pieejams	1,4 reizes ↑
Itrakonazols 200 mg vienu reizi dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	1,4 reizes ↑**
Ezetimībs 10 mg vienu reizi dienā, 14 dienas	10 mg vienu reizi dienā 14 dienas	1,2 reizes ↑**

Fosamprenavīrs 700 mg/ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 8 dienas	10 mg, viena deva	↔
Aleglitazars 0,3 mg, 7 dienas	40 mg, 7 dienas	↔
Silimarīns 140 mg trīs reizes dienā, 5 dienas	10 mg, viena deva	↔
Fenofibrāts 67 mg trīs reizes dienā, 7 dienas	10 mg, 7 dienas	↔
Rifampīns 450 mg reizi dienā, 7 dienas	20 mg, viena deva	↔
Ketokonazols 200 mg divas reizes dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	↔
Flukonazols 200 mg vienu reizi dienā, 11 dienas	80 mg, viena deva	↔
Eritromicīns 500 mg četras reizes dienā, 7 dienas	80 mg, viena deva	20% ↓
Baikalīns 50 mg trīs reizes dienā, 14 dienas	20 mg, viena deva	47% ↓
* Dati, kas norādīti kā x reižu pārmaiņas, ir vienkārša attiecība starp vienlaicīgu lietošanu un rosuvastatīna monoterapiju. Dati, kas norādīti kā % pārmaiņas, ir % atšķirība pret rosuvastatīna monoterapiju. Palielināšanās norādīta kā “↑”, pārmaiņu trūkums kā “↔”, samazināšanās kā “↓”. ** Veikti vairāki mijiedarbības pētījumi ar dažādām rosuvastatīna devām, tabulā minēti nozīmīgākie lielumi.		

Rosuvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

K vitamīna antagonisti

Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, rosuvastatīna lietošanas sākšana vai devas palielināšana vienlaikus ar K vitamīna antagonistiem (piemēram, varfarīnu vai citiem kumarīna tipa antikoagulantiem) var izraisīt starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) palielināšanos. Rosuvastatīna lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt INR samazināšanos. Šādos gadījumos ir vēlama atbilstoša INR monitorēšana.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi/ hormonālais terapija (HAT)

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

Citas zāles

Digoksīns

Pamatojoties uz speciālu mijiedarbības pētījumu datiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar digoksīnu.

Fuzidīnskābe

Rosuvastatīna un fuzidīnskābes mijiedarbības pētījumi nav veikti. Vienlaikus sistēmiski lietojot fuzidīnskābi un statīnus, var būt lielāks miopātijas, arī rbdomiolīzes, risks. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tā ir farmakodinamiska vai farmakokinētiska, vai abējāda) vēl nav zināms. Ir bijuši ziņojumi par rbdomiolīzi (arī par dažiem letāliem gadījumiem) pacientiem, kas lietojuši šo kombināciju.

Ja ārstēšana ar sistēmiskas darbības fuzidīnskābes zāļu formu ir nepieciešama, ārstēšana ar rosuvastatīnu jāpārtrauc uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku. **Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.**

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem. Mijiedarbības apmērs pediātriskajā populācijā nav zināms.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei iestājas grūtniecība šī medikamenta lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc nekavējoties.

Žurkām rosuvastatīns izdalās ar pienu. Nav datu par medikamenta ekskrēciju pienā cilvēkiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Rosuvastatīna izraisītas blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Mazāk nekā 4% kontrolētos klīniskos pētījumos ar rosuvastatīnu ārstēto pacientu izstājās no klīniskiem pētījumiem blakusparādību dēļ.

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtiem datiem un plašu pēcreģistrācijas pieredzi, turpmāk ir parādītas rosuvastatīna izraisītas nevēlamās blakusparādības. Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc to biežuma un orgānu sistēmām (OSK).

Blakusparādību biežums tiek klasificēts, izmantojot šādus apzīmējumus:

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$),

ļoti reti ($< 1/10\ 000$),

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas, arī angioedēma		
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Cukura diabēts ¹				
Psihiskie traucējumi					Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis			Polineuropātija Atmiņas zudums	Perifēra neuropātija Miega traucējumi (arī bezmiegs un murgi)

<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības</i>					Klepus Elpas trūkums
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums Slikta dūša Sāpes vēderā		Pankreatīts		Caureja
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināts aknu transamināžu līmenis	Dzelte Hepatīts	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze Izsitumi Nātrene			Stīvensa-Džonsona sindroms Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i>)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Muskuļu sāpes		Miopātija (arī miozīts) Rabdomiolīze Vilkēdei līdzīgs sindroms Muskuļa plīsums	Locītavu sāpes	Cīpslu bojājumi, dažkārt ar plīsumu Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				Hematūrija	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				Ginekomastija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija				Tūska
¹ Sastopamība būs atkarīga no riska faktoru esamības vai neesamības (tie ir, piemēram, glikozes koncentrācija tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m ² , paaugstināts triglicerīdu līmenis vai hipertensija anamnēzē).					

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

Ietekme uz nierēm

Pacientiem, ārstētiem ar rosuvastatīnu, nosakot ar teststrēmeli, ir novērota proteīnūrija, 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

proteinūrija samazinās vai spontāni izzūd turpmākas terapijas laikā. Pārskatot datus, kas iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, nav konstatēta cēloņsakarība starp proteinūriju un akūtu vai progresējošu nieru slimību.

Ar rosuvastatīnu ārstētiem pacientiem ir novērota hematūrija, tomēr klīnisko pētījumu dati norāda, ka tās sastopamība ir maza.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Pacientiem ir novērota ietekme uz skeleta muskuļiem, piemēram, mialģija, miopātija (ieskaitot miozītu) un reti – rabdomiolīze kopā ar akūtu nieru mazspēju vai bez tās, ārstējot ar visām rosuvastatīna devām, bet īpaši devām virs 20 mg. Rosuvastatīnu lietojošiem pacientiem ir novērota no devas atkarīga KK līmeņa palielināšanās, vairumā gadījumu pārmaiņas bija vieglas, asimptomātiskas un pārejošas. Ja KK koncentrācija paaugstinās (> 5x ANR), terapija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz aknām

Tāpat kā lietojot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, nelielam pacientu skaitam, kuri saņēma rosuvastatīnu, novēroja transamināžu paaugstināšanos; vairums gadījumu bija viegli, asimptomātiski un pārejoši.

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām:

- seksuāla disfunkcija;
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pediātriskā populācija

52 nedēļu ilgā klīniskajā pētījumā ar bērniem un pusaudžiem, KK līmeņa paaugstināšanos > 10 x ANR un muskuļu simptomus pēc slodzes vai pastiprinātas fiziskās aktivitātes novēroja biežāk nekā pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). No cita aspekta, rosuvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoša ārstēšana. Ir jākontrolē aknu funkcionālie testi un KK 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. Rosuvastatīns palielina ZBL šūnas virsmas receptoru skaitu aknās, veicinot

ZBL saistīšanu un katabolismu, un nomāc L_ZZBL sintēzi aknās, tādējādi mazinot kopējo L_ZZBL un ZBL daļiņu skaitu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rosuvastatīns mazina paaugstinātu ZBL-holesterīna, kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni un paaugstina ABL-holesterīna līmeni, kā arī pazemina ApoB, neABL-H, L_ZZBL- H, L_ZZBL-TG un palielina ApoA-I līmeni. Rosuvastatīns pazemina arī ZBL-H/kopējo-H, kopējo- H/ABL-H un neABL/ABL-H un ApoB/ApoA-I attiecību.

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

Deva	N	ZBL-H	Kopējais H	ABL-H	TG	Ne- ABL-H	Apo B	Apo A-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

Atbildes reakciju uz rosuvastatīnu novēro 1 nedēļu pēc terapijas sākšanas un 90% no maksimālās atbildes reakcijas parasti tiek sasniegti 2 nedēļu laikā. Maksimālā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas pēc tam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rosuvastatīns ir efektīvs pieaugušajiem 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-H līmeni - apmēram 4.8 mmol/l), atbilstoši Eiropas Aterosklerozes Asociācijas vadlīnijām (EAS, 1998). Ap 80% pacientu, kuri tika ārstēti ar 10 mg, sasniedza EAS mērķa rādītājus ZBL-H līmenim (<3 mmol/l).

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

Lielā pētījumā ar 435 pacientiem, kuriem ir heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija, tika lietoti 20 - 80 mg rosuvastatīna forsētas devas palielināšanas veidā. Visām devām konstatēja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem un ārstēšanu līdz mērķa rezultātiem. Pēc dienas devas palielināšanas līdz 40 mg (12 ārstēšanas nedēļā) ZBL-H līmenis pazeminājās par 53 %. Trīsdesmit trīs procenti (33 %) pacientu sasniedza EAA ZBL-H līmeņa (<3 mmol/l) mērķa rādītājus.

Forsētas devu palielināšanas atklātā pētījumā 42 pacientiem (ieskaitot 8 pediatrikos pacientus) ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju tika vērtēta viņu atbildes reakcija pret 20 – 40 mg rosuvastatīna. Kopējā populācijā ZBL-H līmenis pazeminājās vidēji par 22%.

Klīniskos pētījumos ar ierobežotu pacientu skaitu ir pierādīta rosuvastatīna papildus efektivitāte triglicerīdu samazināšanai, lietojot to kombinācijā ar fenofibrātu, un ABL-H līmeņa paaugstināšanai, lietojot to kombinācijā ar niacīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Daudzcentru, dubultaklā, 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* (*CarotidIntima Media Thickness* - miega artērijas vidējā slāņa biezums),

tika randomizēti ārstēšanai vai nu ar 40 mg rosuvastatīna, vai ar placebo 2 gadus. Rosuvastatīns būtiski palēnināja maksimālā *CIMT* visās 12 miega artērijās vietās progresijas ātrumu, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem, tas bija -0,0145 mm gadā (95% ticamības intervāls -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa rosuvastatīna grupā bija -0,0014 mm/gadā (-0,12%/gadā (nenozīmīgi)) salīdzinot ar progresēšanu +0,0131 mm/gadā (1,12%/gadā ($p < 0,0001$)) placebo grupā. Nav pierādīta 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 4.2. apakšpunktu).

Lai pamatotu statīnu izmantošanu primārai profilaksei: intervences pētījums, kurā vērtē rosuvastatīna (JUPITER) ietekmi uz galvenajiem aterosklerotisko kardiovaskulāro slimību iemesliem, vērtēja 17 802 vīriešus (≥ 50 gadu vecumā) un sievietes (≥ 60 gadu vecumā). Pētījuma dalībnieki tika nejaušīgi iedalīti saņemot placebo ($n=8901$) vai rosuvastatīnu 20 mg vienu reizi dienā ($n=8901$) sekojoši divus gadus. Rosuvastatīna grupā ZBL-H līmenis pazeminājās par 45% ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo grupu. *Post-hoc* analizē augsta riska apakšgrupas pacientiem ar Framingema risku $> 20\%$ (1558 pacienti) novēro ievērojamu kardiovaskulārās nāves, sirdstriekas un miokarda infarkta kopējā beigu vērtējamā raksturlieluma samazināšanos rosuvastatīna terapijas rezultātā salīdzinot ar placebo ($p=0,028$). Gadījumu skaita absolūtā riska samazinājums bija 8,8 uz 1000 pacientgadiem. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā bija nemainīga ($p=0,193$). *Post-hoc* analizē augsta riska apakšgrupas pacientiem (kopā 9302 dalībniekiem) ar pamata SCORE risku $\geq 5\%$ (ekstrapolēti, lai iekļautu pacientus virs 65 gadiem) novēro ievērojamu kardiovaskulārās nāves, triekas un miokarda infarkta kopējā beigu vērtējamā raksturlieluma samazināšanos rosuvastatīna terapijas rezultātā salīdzinot ar placebo ($p=0,0003$). Gadījumu skaita absolūtā riska samazinājums bija 5,1 uz 1000 pacientgadiem. Kopējā mirstība šajā augsta riska grupā bija nemainīga ($p=0,076$).

JUPITER pētījuma laikā blakusparādību dēļ ārstēšanos pārtrauca 6,6% pacientu rosuvastatīna grupā un 6,2% placebo grupā. Biežāk novērotās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija mialģija (0,3% rosuvastatīna grupā, 0,2% placebo grupā), sāpes vēderā (0,03% rosuvastatīna grupā, 0,02% placebo grupā) un izsitumi (0,03% rosuvastatīna grupā, 0,03% placebo grupā). Visbiežāk sastopamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk vai tikpat bieži kā placebo lietošanas gadījumā, bija urīnceļu infekcijas (8,7% rosuvastatīna grupā, 8,6% placebo grupā), nazofaringīts (7,6% rosuvastatīna grupā, 7,2% placebo grupā), muguras sāpes (7,6% rosuvastatīna grupā, 6,9% placebo grupā) un mialģija (7,6% rosuvastatīna grupā, 6,6% placebo grupā).

Pediatriskā populācija

Dubultmaskētā, randomizētā, daudzcentru, placebo kontrolētā, 12 nedēļu pētījumā ($n=176$, 97 vīriešu kārtas un 79 sieviešu kārtas), kam sekoja 40 nedēļu ($n=173$, 96 vīriešu kārtas un 77 sieviešu kārtas), atklāta rosuvastatīna devas titrēšanas fāze, pacienti 10 – 17 gadu vecumā (II-V stadija pēc Tannera iedalījuma, meitenes vismaz 1 gadu pēc mēnešreizu sākšanās) ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju saņēma rosuvastatīnu pa 5, 10 vai 20 mg vai placebo katru dienu 12 nedēļas un tad visi saņēma rosuvastatīnu katru dienu 40 nedēļas. Iekļaujot pētījumā, aptuveni 30% pacientu bija 10 – 13 gadus veci un attiecīgi aptuveni 17%, 18%, 40% un 25% bija II, III, IV un V stadija pēc Tannera iedalījuma.

Rosuvastatīna grupā, lietojot 5, 10 un 20 mg, ZBL-H līmenis pazeminājās attiecīgi par 38,3%, 44,6% un 50% salīdzinot ar 0,7% placebo grupā.

40. nedēļas beigās atklātajā titrēšanā līdz mērķa sasniegšanai, lietojot devu līdz 20 mg reizi dienā, 70 no 173 pacientiem (40,5%) bija sasnieguši ZBL-H mērķi, zemāku par 2,8 mmol/l.

Pēc pētījuma 52 ārstēšanas nedēļām netika noteikta nekāda ietekme uz augšanu, ķermeņa masu, KMI un dzimumnobriešanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šis pētījums ($n=176$) nav piemērots, lai salīdzinātu retu blakusparādību gadījumu biežumu.

Rosuvastatīns pētīts arī 2 gadus ilgā, atklātā pētījumā ar devas titrēšanu līdz mērķa sasniegšanai, kurā piedalījās 198 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju (88

zēni un 110 meitenes, Tannera skalā <II – V pakāpe). Sākumdeva visiem pacientiem bija 5 mg rosuvastatīna vienu reizi dienā. 6 - 9 gadus veciem pacientiem (n=64) devu varēja titrēt līdz maksimālai devai 10 mg vienu reizi dienā, bet 10 - 17 gadus veciem pacientiem (n=134) – līdz maksimālai devai 20 mg vienu reizi dienā.

Pēc 24 mēnešu ilgas ārstēšanas ar rosuvastatīnu vidējā procentuālā vērtību samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar sākumstāvokli, ZBL-H bija -43% (sākumā: 236 mg/dl, pēc 24 mēnešiem: 133 mg/dl). Katrā vecuma grupā vidējā procentuālā vērtību samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar sākumstāvokli, ZBL-H bija -43% (sākumā: 234 mg/dl, pēc 24 mēnešiem: 124 mg/dl), -45% (sākumā: 234 mg/dl, pēc 24 mēnešiem: 124 mg/dl) un -35% (sākumā: 241 mg/dl, pēc 24 mēnešiem: 153 mg/dl) attiecīgi 6 līdz 10, 10 līdz 14 un 14 līdz 18 gadu vecuma grupās.

5 mg, 10 mg un 20 mg rosuvastatīna arī radīja statistiski nozīmīgas vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, šādiem sekundāriem lipīdu un lipoproteīnu raksturlielumiem: ABL-H, KH, ne-ABL-H, ZBL-H/ABL-H, KH/ABL-H, TG/ABL-H, ne ABL H/ABL-H, ApoB, ApoB/ApoA-1. Visas šīs pārmaiņas liecināja par lipīdu profila uzlabošanos un saglabājās 2 gadu laikā.

Pēc 24 mēnešus ilgas ārstēšanas nekonstatēja ietekmi uz augšanu, ķermeņa masu, KMI vai dzimumnobriešanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rosuvastatīns tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru, krusteniskā pētījumā, kurā vienu reizi dienā lietotu 20 mg devu salīdzināja ar placebo 14 bērniem un pusaudžiem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju. Pētījumā ietilpa aktīva 4 nedēļas ilga dietoloģiska ievadfāze, kuras laikā pacienti tika ārstēti ar 10 mg rosuvastatīna, krusteniskā fāze, kas sastāvēja no 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 20 mg rosuvastatīna, pirms vai pēc kuras bija 6 nedēļas ilga placebo terapijas fāze, un 12 nedēļas ilga uzturošā fāze, kurā visi pacienti tika ārstēti ar 20 mg rosuvastatīna. Pacienti, kuri šajā pētījumā iekļāvās, kad tika ārstēti ar ezetimibu vai aferēzi, turpināja saņemt savu terapiju visu pētījuma laiku.

Salīdzinājumā ar placebo pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 20 mg rosuvastatīna tika novērots statistiski nozīmīgs ($p=0,005$) ZBL-H samazinājums (22,3 %, 85,4 mg/dl vai 2,2 mmol/l). Tika novērots statistiski nozīmīgs kopējā holesterīna (20,1%, $p=0,003$), ne-ABL-H (22,9%, $p=0,003$) un ApoB (17,1%, $p=0,024$) samazinājums. Salīdzinājumā ar placebo pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 20 mg rosuvastatīna tika novērots arī TG, ZBL-H/ABL-H, kopējā holesterīna/ABL-H, ne-ABL-H/ABL-H un ApoB/ApoA-1 samazinājums. ZBL-H samazinājums pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 20 mg rosuvastatīna, kam sekoja 6 nedēļas ilga ārstēšana ar placebo, saglabājās visu 12 nepārtrauktās ārstēšanas nedēļu laikā. Vienam pacientam pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 40 mg devu, kuru sasniedza devu pakāpeniski palielinot, vēl vairāk samazinājās ZBL-H (8,0%), kopējā holesterīna (6,7%) un ne-ABL-H (7,4%) līmenis.

Pētījuma atklātajā pagarinājumā, kurā 9 no šiem pacientiem tika ārstēti ar 20 mg rosuvastatīna līdz 90 nedēļām ilgi, ZBL-H samazinājums saglabājās diapazonā no 12,1% līdz 21,3%.

7 vērtējamiem bērniem un pusaudžiem (vecumā no 8 līdz 17 gadiem) atklātajā forsētās devu palielināšanas pētījumā par homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju (skatīt iepriekš), ZBL-H (21,0%), kopējā holesterīna (19,2%) un ne-ABL-H (21,0%) samazinājums procentos pēc 6 nedēļas ilgas ārstēšanas ar 20 mg rosuvastatīna atbilda tam, ko iepriekšminētā pētījumā novēroja bērniem un pusaudžiem ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par rosuvastatīnu par 0 – 6 gadus veciem bērniem primāras hiperholesterinēmijas (arī heterozigotiskas hiperholesterinēmijas) ārstēšanai un 0 – 18 gadus veciem bērniem homozigotiskas ģimenes hiperholesterinēmijas, primāras kombinētas (jauktas) dislipidēmijas ārstēšanai un kardiovaskulāru traucējumu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Rosuvastatīns tiek ekstensīvi metabolizēts aknās, kas ir primārā holesterīna sintēzes un ZBL-H klirensa vieta. Rosuvastatīna sadales apjoms ir apmēram 134 L. Aptuveni 90% rosuvastatīna saistās ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

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.

Eliminācija

90% preparāta (sastāv no absorbētās un neabsorbētās aktīvās vielas) izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem un atlikuši daļa - ar urīnu. Apmēram 5% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 19 stundas. Eliminācijas pusperiods nepagarinās lietojot augstākas devas. 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 pieaugušajiem. Kopējā iedarbība bērniem un pusaudžiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju ir līdzīga tai, kas konstatēta pieaugušiem pacientiem ar dislipidēmiju, vai vājāka (skatīt "Pediatriskā populācija" tālāk).

Rase

Farmakokinētikas pētījumi rāda aptuveni 2-kāršu vidējā AUC un C_{max} palielinājumu Āzijas izcelsmes pacientiem (japāņiem, ķīniešiem, filipīniešiem, vjetnamiešiem un korejiešiem), salīdzinājumā ar balto rietumu rasi; Āzijas Indiešiem novēroja vidējā AUC un C_{max} palielinājumu 1,3 reizes. Populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā baltās rases un tumšādāno grupās.

Nieru mazspēja

Pētījumā ar cilvēkiem, kuriem bija dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, viegla vai vidēji smaga nieru slimība, netika novērotas izmaiņas rosuvastatīna vai N-dezmetil metabolīta plazmas koncentrācijā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) salīdzinājumā ar veselīgiem koncentrācija plazmā palielinājās 3 reizes un N-dezmetil metabolīta koncentrācija palielinājās 9 reizes. Rosuvastatīna līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem ar hemodialīzi bija apmēram par 50% lielāka kā veselīgiem.

Aknu mazspēja

Pētījumā pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem netika novērota pastiprināta rosuvastatīna iedarbība pacientiem ar vērtējumu pēc Child-Pugh 7 vai zemāk.

Tomēr diviem pacientiem ar Child-Pugh indeksu 8 un 9 novēroja vismaz divkārtu sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos, salīdzinot ar pacientiem ar zemāku Child-Pugh vērtējumu. Nav pieredzes pacientiem ar vērtējumu virs 9 pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Genētiskais polimorfisms

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, arī rosuvastatīna, izkļiedē iesaistīti OATP1B1 un BCRP transporta proteīni. Pacientiem ar SLCO1B1 (OATP1B1) un/vai ABCG2 (BCRP) ģenētisko polimorfismu ir palielinātas rosuvastatīna kopējās iedarbības risks. Individuāls SLCO1B1 c.521CC un ABCG2 c.421AA polimorfisms ir saistīts ar lielāku rosuvastatīna kopējo iedarbību (AUC), salīdzinot ar SLCO1B1 c.521TT vai ABCG2 c.421CC genotipiem. Šī specifiskā genotipēšana klīniskā praksē nav noteikta, bet pacientiem, kam zināms, ka ir šie polimorfisma tipi, ieteicama mazāka Romazic dienas deva.

Pediatriskā populācija

Divos farmakokinētiskas pētījumos ar rosuvastatīnu (lietojot tabletes) 10 - 17 vai 6 - 17 gadus veciem pediatriem pacientiem (pavisam 214) ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju pierādīts, ka iedarbība pediatriem pacientiem ir līdzīga vai vājāka nekā pieaugušiem pacientiem. Rosuvastatīna iedarbība 2 gadu periodā bija paredzama atkarībā no devas un lietošanas laika.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tradicionālos drošuma farmakoloģijas, atkārtotu devu toksiskuma, genotoksiskuma, kancerogēnisko īpašību un vairošanās toksiskuma pētījumos nekonstatēja īpašu nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēku. Specifisko testu rezultāti attiecībā uz ietekmi uz hERG netika vērtēti. Klīnisko pētījumu laikā nevēlamas blakusparādības nav novērotas, tomēr ir novērotas dzīvniekiem, kad iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas novērota klīniskajā praksē. Tās bija šādas: atkārtotu devu toksicitātes pētījumu laikā pelēm un žurkām tika novērotas, iespējams, rosuvastatīna farmakoloģiskās darbības izraisītas histopatoloģiskas aknu izmaiņas, kā arī mazāk izteiktas suņu, bet ne pērtiķu, žultspūšļa izmaiņas. Turklāt pēc lielāku devu lietošanas tika novērota toksiska ietekme uz pērtiķu un suņu sēkliniekiem. Ir novērota toksiska ietekme uz žurku reprodukcijas spēju - mātes organismam toksisku devu gadījumā samazinājās metiena lielums, mazuļu ķermeņa masa un dzīvildze, gadījumos, kad sistēmiskās iedarbības intensitāte vairākas reizes pārsniedza terapeitiskās iedarbības intensitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrijs citrāts

Krospovidons

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

„Opadry II" baltais, 33G28523, sastāvā:

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Makrogols

Triacetīns

Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/OPA/Al/PVH folija blisteris.

3 blisteri pa 10 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Romazic 5 mg apvalkotās tabletes - 11-0351

Romazic 10 mg apvalkotās tabletes - 11-0352

Romazic 20 mg apvalkotās tabletes - 11-0353

Romazic 40 mg apvalkotās tabletes - 11-0354

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 8. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2022