

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Romazic 5 mg plėvele dengtos tabletės
Romazic 10 mg plėvele dengtos tabletės
Romazic 20 mg plėvele dengtos tabletės
Romazic 40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Romazic 5 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 5 mg rozuvastatino (rozuvastatino kalcio druskos pavidalu).
Romazic 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 10 mg rozuvastatino (rozuvastatino kalcio druskos pavidalu).
Romazic 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 20 mg rozuvastatino (rozuvastatino kalcio druskos pavidalu).
Romazic 40 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 40 mg rozuvastatino (rozuvastatino kalcio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: natris, laktozė monohidratas.

Romazic 5 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 41,572 mg laktozės monohidrato.
Romazic 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 83,144 mg laktozės monohidrato.
Romazic 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 166,288 mg laktozės monohidrato.
Romazic 40 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 332,576 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Romazic 5 mg plėvele dengtos tabletės: baltos arba beveik baltos, apvalios ir abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta "5".
Romazic 10 mg plėvele dengtos tabletės: baltos arba beveik baltos, apvalios ir abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta "10".
Romazic 20 mg plėvele dengtos tabletės: baltos arba beveik baltos, apvalios ir abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta "20".
Romazic 40 mg plėvele dengtos tabletės: baltos arba beveik baltos, pailgos ir abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hipercholesterolemijos gydymas

Suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų pirminės hipercholesterolemijos (IIa tipo, įskaitant heterozigotinę šeiminių hipercholesterolemiją) arba mišrios dislipidemijos (IIb tipo) gydymas (dietos poveikiui papildyti, kai jos ir kitų nefarmakologinių priemonių, pvz., fizinio krūvio ir svorio mažinimo nepakanka).

Suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų homozigotinės šeiminių hipercholesterolemijos gydymas (dietos ir kitų lipidų koncentraciją mažinančių gydymo būdų, pvz., MTL aferezės poveikiui papildyti, arba kai šie gydymo būdai netinka).

Kardiovaskulinių reiškinių profilaktika

Didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių profilaktika pacientams, kuriems nustatyta didelė pirmojo kardiovaskulinio reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių) – kitų rizikos veiksnių koregavimo priemonių poveikiui papildyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš gydymą pacientui reikia skirti įprastinę cholesterolio kiekį kraujyje mažinančią dietą, kurios jis turi laikytis ir gydymo metu. Dozė nustatoma konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į gydymo tikslą ir paciento organizmo reakciją į vaistinio preparato poveikį, naudojantis pripažintomis dabartinėmis rekomendacijomis.

Romazic galima vartoti bet kuriuo paros laiku, su maistu arba be jo.

Hipercholesterolemijos gydymas

Pradinė rekomenduojama dozė yra 5 mg arba 10 mg gerti 1 kartą per parą ne tik pacientams, kurie statinų anksčiau nevartojo, bet ir pacientams, kurie šio vaistinio preparato pradeda vartoti vietoj kito 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A (HMG KoA) reduktazės inhibitoriaus. Parenkant pradinę dozę, reikia atsižvelgti į cholesterolio kiekį konkrečaus paciento kraujo plazmoje, būsimą kardiovaskulinę riziką ir galimą nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. toliau). Prireikus koreguoti dozę iki kito lygmens galima po 4 savaitių (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į pranešimų apie nepageidaujamą reakcijas padažnėjimą vartojant 40 mg paros dozę, palyginti su mažesnių dozių vartojimu (žr. 4.8 skyrių), galutinis titravimas iki didžiausios 40 mg dozės svarstytinas tik pacientams, kuriems yra sunki hipercholesterolemija ir didelė kardiovaskulinių komplikacijų rizika (ypač tokiems, kuriems yra šeiminė hipercholesterolemija), kuriems gydymo tikslas vartojant 20 mg dozę yra nepasiekiamas ir kuriems toliau bus taikomas įprastinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių). Pradėjus vartoti 40 mg dozę rekomenduojama specialisto priežiūra.

Kardiovaskulinių reiškinių profilaktika

Kardiovaskulinių reiškinių rizikos mažinimo tyrimo metu vartota 20 mg paros dozė (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams šio vaistinio preparato gali skirti tik specialistai.

Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų (< II-V brendimo stadijos pagal Tanner)

Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Vaikams ir paaugliams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, įprasta pradinė dozė yra 5 mg per parą.

- 6-9 metų vaikams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, įprastinis dozių diapazonas yra 5-10 mg 1 kartą per parą per burną. Didesnių kaip 10 mg dozių saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai netirtas.
- 10-17 metų vaikams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, įprastinis dozių diapazonas yra 5-20 mg 1 kartą per parą per burną. Didesnių kaip 20 mg dozių saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai netirtas.

Dozė parenkama atsižvelgiant į individualią organizmo reakciją ir individualų vaistinio preparato toleravimą, kaip nurodo pediatrijo gydymo rekomendacijos (žr. 4.4 skyrių). Vaikai ir paaugliai, prieš jiems skiriant rozuvastatino, turi pradėti laikytis standartinės cholesterolio kiekį mažinančios dietos ir toliau jos laikytis vartodami šį vaistinį preparatą.

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija, rekomenduojama didžiausia dozė yra 20 mg 1 kartą per parą.

Pradinė dozė yra 5-10 mg 1 kartą per parą, priklausomai nuo amžiaus, kūno svorio ir ankstesnio statinų vartojimo. Dozavimo vaikams ir paaugliams metodikos rekomenduoja didinti dozę iki didžiausios (20 mg 1 kartą per parą) atsižvelgiant į individualią organizmo reakciją ir vaistinio preparato toleravimą (žr. 4.4 skyrių). Vaikams ir paaugliams reikia pradėti taikyti įprastą dietą

cholesterolio koncentracijai mažinti prieš pradėdant gydyti rozuvastatinu ir toliau ją taikyti gydymo metu.

Patirties apie kitokių nei 20 mg dozių vartojimą šioje populiacijoje nėra.

40 mg tabletės vaikams ir paaugliams netinka.

Jaunesniems kaip 6 metų vaikams

Vartojimo jaunesniems kaip 6 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas netirti. Dėl to jaunesniems kaip 6 metų vaikams Romazic vartoti nerekomenduojama.

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 70 metų pacientams rekomenduojama 5 mg pradinė dozė (žr. 4.4 skyrių).

Joks kitoks su amžiumi susijęs dozės koregavimas nereikalingas.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Ligonų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.) gydymą rekomenduojama pradėti 5 mg doze. Tokiems ligoniams vartoti 40 mg dozę draudžiama. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, draudžiama vartoti bet kokią rozuvastatino dozę (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kai *Child-Pugh* balai 7 arba mažiau, sisteminės rozuvastatino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Tačiau ji padidėja pacientams, kurių *Child-Pugh* balai yra 8 ar 9 (žr. 5.2 skyrių). Tokiems pacientams gali būti tikslinga iširti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Rozuvastatino vartojimo, kai *Child-Pugh* balai didesni kaip 9, patirties nėra. Pacientams, sergantiems aktyviomis kepenų ligomis, rozuvastatino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Rasė

Azijiečiams buvo pastebėta padidėjusi sisteminė rozuvastatino ekspozicija (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Kilusių iš Azijos pacientų gydymą rekomenduojama pradėti 5 mg doze. Šiems pacientams vartoti 40 mg dozę draudžiama.

Genetinis polimorfizmas

Nustatyta, kad tam tikro tipo genetinis polimorfizmas gali padidinti rozuvastatino ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems nustatytas toks polimorfizmas, rekomenduojama rozuvastatino dozė yra mažesnė.

Dozavimas pacientams, kuriems yra polinkio į miopatiją veiksmiu

Pacientų, kuriems yra polinkio į miopatiją veiksmiu, gydymą rekomenduojama pradėti 5 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kai kuriuos iš šių pacientų gydyti 40 mg doze draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Rozuvastatinas yra įvairių baltymų-nešiklių (pvz., OATP1B1 ir BCRP) substratas. Kartu su rozuvastatinu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų, kurie dėl sąveikos su šiais baltymais-nešikliais gali padidinti rozuvastatino koncentraciją plazmoje (pvz., ciklosporino ir kai kurių proteazės inhibitorių, įskaitant ritonaviro derinius su atazanaviru, lopinaviru ir (arba) tipranaviru, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), padidėja miopatijos (įskaitant rabdomiolizę) rizika. Jei įmanoma, būtina apsvarstyti galimybę gydyti kitais vaistiniais preparatais ir prireikus – tikslingumą laikinai nutraukti rozuvastatino vartojimą. Jei rozuvastatino vartojimo su šiais vaistiniais preparatais išvengti negalima, būtina kruopščiai apsvarstyti jų vartojimo kartu naudą ir riziką bei ar nereikia koreguoti rozuvastatino dozės (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Rozuvastatino vartoti negalima:

- jei padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga, taip pat jei dėl neaiškios priežasties nuolat padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujo serume ir kurios nors transaminazės aktyvumas kraujo serume daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą;
- pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.);
- pacientams, kuriems yra miopatija;
- ciklosporinu gydomiems pacientams;
- nėštumo ir žindymo metu bei vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontraceptinių priemonių.

40 mg dozė yra kontraindikuotina, jei yra miopatijos/rabdomiolizės rizikos veiksnių.

Tokiems veiksniams priklauso:

- vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis <60 ml/min.);
- hipotirozė;
- pacientui ar jo kraujo giminaičiams buvęs paveldimas raumenų sutrikimas;
- kito HMG KoA reduktazės inhibitoriaus ar fibrato anksčiau sukeltas toksinis poveikis raumenims;
- piktnaudžiavimas alkoholiniais gėrimais;
- būklės, kurių metu galimas šio vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas;
- azijiečiai;
- fibratų vartojimas kartu su šiuo vaistiniu preparatu.

(Žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis inkstams

Didesnėmis rozuvastatino dozėmis (ypač 40 mg dozė) gydomiems pacientams buvo pastebėta proteinurija (ji nustatyta juostelės mėginiu ir dažniausiai atsirasdavo dėl kanalėlių pokyčių), kuri daugumoje atvejų buvo laikina ar protarpinė. Neįrodyta, kad proteinurija gali pranašauti ūminę ar progresuojančią inkstų ligą (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato patekimo į rinką, sunkūs inkstų sutrikimai pasireiškė dažniau vartojant 40 mg dozę. Atliekant įprastinį 40 mg paros dozėmis gydymą pacientų stebėjimą reikia turėti omenyje inkstų funkcijos įvertinimą.

Poveikis skeleto raumenims

Vartojant bet kurią rozuvastatino dozę (ypač didesnę kaip 20 mg), yra buvęs poveikis skeleto raumenims, pvz., mialgija, miopatija ir (retai) rabdomiolizė.

Vartojant ezetimibo kartu su HMG KoA reduktazės inhibitoriais labai retai gauta pranešimų apie rabdomiolizės atvejus. Kadangi farmakodinaminės sąveikos tarp šių vaistinių preparatų paneigti negalima (žr. 4.5 skyrių), jų skiriant kartu reikia laikytis atsargumo.

Kaip ir vartojant kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių, pranešimų apie rabdomiolizę, susijusių su rozuvastatino vartojimu, dažnis vaistiniam preparatui patekus į rinką yra didesnis vartojant 40 mg dozę.

Kreatinkinazės matavimas

Kreatinkinazės (KK) aktyvumo negalima matuoti po sunkaus fizinio krūvio arba esant kokioms nors kitoms sąlygoms, kurios gali padidinti jos aktyvumą, nes tokiais atvejais gali būti sunku įvertinti tyrimo rodmenis. Jeigu KK aktyvumas yra reikšmingai didelis (daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną), 5 – 7 parų laikotarpiu jį reikia pamatuoti pakartotinai, kad duomenis būtų galima patvirtinti. Jeigu pakartotinis tyrimas patvirtina, kad kreatinkinazės aktyvumas viršija didžiausią leistiną daugiau kaip 5 kartus, gydymo pradėti negalima.

Prieš gydymo pradžią

Rozuvastatino, kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių, reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra miopatijos ir (arba) rabdomiolizės atsiradimą skatinančių veiksnių, tokių kaip:

- inkstų funkcijos sutrikimas
- hipotirozė
- paciento ar jo kraujo giminaičių ligos istorijoje yra paveldimas raumenų sutrikimas
- buvęs toksinis poveikis raumenims, sukeltas kito HMG KoA reduktazės inhibitoriaus ar fibrato piktnaudžiavimas alkoholiniais gėrimais
- pacientas vyresnis kaip 70 metų
- būklės, kurių metu galimas šio vaistinio preparato kiekio kraujo plazmoje padidėjimas (žr. 4.2, 4.5 ir 5.2 skyrius)
- fibratų vartojimas kartu su šiuo vaistiniu preparatu.

Minėtais atvejais rekomenduojama apsvastyti gydymo rizikos ir galimos naudos santykį bei gydymo metu tokius pacientus atidžiai stebėti. Jei KK aktyvumas reikšmingai didesnis už normalų, t. y. daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną, gydymą pradėti draudžiama.

Gydymo laikotarpiu

Reikia paprašyti pacientų, nedelsiant pranešti apie neaiškios priežasties sukeltą raumenų skausmą, silpnumą ar mėšlungį, ypač jeigu tai yra susiję su bendru negalavimu ar karščiavimu. Tokiems pacientams reikėtų išmatuoti KK aktyvumą. Jei šio fermento aktyvumas reikšmingai padidėjęs (daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną) ar jeigu raumenų simptomai yra sunkūs ir vargina visą parą, nors KK aktyvumas yra mažesnis už didžiausią leistiną 5 kartus arba mažiau, gydymą reikia nutraukti. Jeigu simptomai išnyksta ir KK aktyvumas tampa normalus, patariama apsvastyti, ar nereikia vėl pradėti vartoti rozuvastatino ar alternatyvaus HMG KoA reduktazės inhibitoriaus mažiausią dozę, atidžiai stebint paciento būklę. Pacientams, kuriems raumenų pažeidimo simptomų nėra, kreatinkinazės aktyvumo rutiniškas sekimas yra nebūtinus. Gauta labai retų pranešimų apie su imuninėmis reakcijomis susijusią nekrozinę miopatiją, kuri prasidėjo vartojant statinus, įskaitant rozuvastatiną, ar po gydymo nutraukimo. Su imuninėmis reakcijomis susijusi nekrozinė miopatija kliniškai pasireiškia proksimalinių raumenų silpnumu ir padidėjusia kreatinkinazės koncentracija serume, kuri nedingsta net ir nutraukus gydymą statiniais.

Klinikinių tyrimų metu nedideliame skaičiui pacientų, vartojusių rozuvastatino kartu su kitais vaistinėmis preparatais, dažnesnių nepageidaujamų poveikių skeleto raumenims nenustatyta. Vis dėlto, vartojant kitų HMG

KoA reduktazės inhibitorių kartu su fibro rūgšties dariniais, įskaitant gemfibrozilį, ciklosporiną, nikotino rūgštį, azolų grupės vaistinėmis preparatais nuo grybelių, proteazės inhibitoriais ar makrolidų grupės antibiotikais, pastebėtas miozito ir miopatijos atvejų padažnėjimas. Kartu su kai kuriais HMG KoA reduktazės inhibitoriais vartojamas gemfibrozilis didina miopatijos riziką, todėl rozuvastatino vartoti kartu su gemfibroziliu nerekomenduojama. Reikia kruopščiai apsvastyti rozuvastatino derinių su fibratais ar niacinu naudą tolesniems lipidų kiekio pokyčiams ir tokių derinių riziką. Draudžiama vartoti 40 mg dozę kartu su fibratais (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Romazic turi būti nevartojamas kartu su sisteminiu būdu vartojamomis fuzido rūgšties farmacinėmis formomis ar 7 dienų laikotarpiu po gydymo fuzido rūgštimi nutraukimo. Pacientams, kuriems fuzido rūgšties vartojimas sisteminiu būdu yra laikomas būtinu, gydymas statinu turi būti nutrauktas visu gydymo fuzido rūgštimi laikotarpiu. Gauta pranešimų apie fuzido rūgšties ir statinų derinių gydymams pacientams atsiradusią rbdomiolizę (įskaitant kelis mirtinus atvejus) (žr. 4.5 skyrių). Pacientas turi būti informuotas, kad reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jam atsiranda bet kokių raumenų silpnumo, skausmo ar suglebimo simptomų.

Gydymą statinu galima atnaujinti po paskutinės fuzido rūgšties dozės pavartojimo praėjus septynioms paroms.

Išimtinėmis aplinkybėmis, kai reikalingas ilgesnis gydymas sisteminiu būdu vartojama fuzido rūgštimi, pvz., gydant sunkią infekcinę ligą, Romazic vartojimo kartu su fuzido rūgštimi reikalingumas turi būti apsvastytas kiekvienu atveju atskirai remiantis argumentuotais faktais ir taikant atidžią medicininę priežiūrą.

Rozuvastatino negalima vartoti jokiame pacientui, kuriam yra sunki ūminė liga, galinti sąlygoti miopatiją ar polinkį atsirasti rbdomiolizės sukeltam inkstų nepakankamumui (pvz., sepsis, hipotenzija, didelės apimties operacija, trauma, sunkus metabolizmo, endokrininės sistemos ir elektrolitų sutrikimas, ar nekontroliuojami traukuliai).

Poveikis kepenims

Rozuvastatino, kaip ir kitų HMG-KoA reduktazės inhibitorių, reikia vartoti atsargiai pacientams, kurie piktnaudžiauja alkoholiniais gėrimais ir (arba) yra sirgę kepenų liga.

Kepenų funkcijos tyrimus rekomenduojama atlikti prieš pradėdant rozuvastatino ir praėjus trimis šio vaistinio preparato vartojimo mėnesiams. Jei transaminazių aktyvumas serume daugiau negu 3 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, reikia nutraukti rozuvastatino vartojimą arba sumažinti jo dozę. Pranešimų apie sunkius kepenų reiškinius (daugiausia kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimą) dažnis vaistiniam preparatui patekus į rinką yra didžiausias vartojant 40 mg dozę.

Pacientams, kuriems yra hipotirozės ar nefrozinio sindromo sukelta antrinė hipercholesterolemija, prieš pradėdant gydymą rozuvastatinu reikia išgydyti pagrindinę ligą.

Rasė

Farmakokinetikos tyrimai rodo didesnę šio vaistinio preparato ekspoziciją iš Azijos kilusiems žmonėms, palyginti su europidais (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Proteazės inhibitoriai

Nustatyta padidėjusi rozuvastatino sisteminė ekspozicija kartu su juo vartojant įvairių proteazės inhibitorių derinius su ritonaviru. Būtina įvertinti lipidų koncentracijos sumažėjimo vartojant rozuvastatino naudą ŽIV apsikrėtusiems pacientams, kurie vartoja proteazės inhibitorių, ir didesnės rozuvastatino koncentracijos plazmoje susidarymo, pradėdant vartoti rozuvastatiną ir didinant jo dozę, galimybę. Kai kurių proteazės inhibitorių nerekomenduojama vartoti kartu su nekoreguota rozuvastatino doze (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Intersticinė plaučių liga

Vartojant kai kurių statinų, ypač jais gydant ilgą laiką, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos atvejus (žr. skyrių 4.8). Jos požymiai yra dusulys, sausas kosulys ir bendras sveikatos sutrikimas (nuovargis, svorio sumažėjimas, karščiavimas). Jei įtariama, kad pacientui išsivystė intersticinė plaučių liga, gydymą statiniais reikia nutraukti.

Cukrinis diabetas

Kai kurie duomenys rodo, kad statinų klasės vaistiniai preparatai didina gliukozės kiekį kraujyje ir kai kuriems pacientams, kuriems cukrinio diabeto išsivystymo rizika yra didelė, gali sukelti tokią hiperglikemiją, kuriai reikėtų taikyti įprastą cukrinio diabeto gydymą. Tačiau šią riziką nusveria kraujagyslių sutrikimų sumažėjimas, ir ji neturėtų būti priežastis nutraukti statinų vartojimą. Pacientai, kuriems yra hiperglikemijos rizika (gliukozė nevalgius nuo 5,6 iki 6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjęs trigliceridų kiekis, hipertenzija), turi būti stebimi ir kliniškai ir atliekant biocheminius tyrimus, laikantis nacionalinių gairių.

JUPITER tyrimo metu nustatytas bendras cukrinio diabeto dažnis rozuvastatino grupėje buvo 2,8 % ir 2,3 % placebo grupėje, daugiausiai pacientams, kuriems gliukozė nevalgius buvo nuo 5,6 iki 6,9 mmol/l.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Pranešta apie su rozuvastatino vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą (*SDS*) ir reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Vaistinio preparato skyrimo metu pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos reakcijų požymiai bei simptomai ir juos būtina atidžiai stebėti. Jeigu požymiai ir simptomai rodo, kad galėjo atsirasti tokių reakcijų, būtina nedelsiant nutraukti Romazic vartojimą ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Jeigu pacientui vartojant Romazic pasireiškia sunki reakcija (tokia kaip *SDS* ar *DRESS*), tokiam pacientui gydymo šiuo vaistiniu preparatu niekada negalima atnaujinti.

Vaikų populiacija

Rozuvastatiną vartojančių 6-17 metų vaikų ir paauglių tiesinio augimo (ūgio), svorio, kūno masės indekso ir antrinių lytinio brendimo požymių pagal *Tanner* stebėjimo ir vertinimo duomenys apsiriboja 2 metų laikotarpiu. Po 2 metus trukusio šio vaistinio preparato vartojimo jo poveikio augimui, svoriui, kūno masės indeksui ir antriniam lytinio brendimo požymiams nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

52 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu rozuvastatiną vartojusiems vaikams ir paaugliams, dažniau negu klinikinių tyrimų metu suaugusiesiems, kreatinkinazės aktyvumas padidėjo iki daugiau kaip 10 kartų viršijančios viršutinę normos ribą ir pasireiškė raumenų simptomų po fizinio krūvio ar didesnio fizinio aktyvumo (žr. 4.8 skyrių).

Laktozės netoleravimas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojamų vaistinių preparatų įtaka rozuvastatino poveikiui

Baltymų-nešiklių inhibitoriai:

Rozuvastatinas yra kai kurių baltymų nešiklių, įskaitant nešiklį į kepenis OATP1B1 ir išnešiklį BCRP, substratas. Kartu su rozuvastatinu vartojant vaistinių preparatų, kurie slopina šiuos baltymus-nešiklius, gali padidėti rozuvastatino koncentracija plazmoje ir padidėti miopatijos rizika (žr. 4.2, 4.4, 4.5 skyrius ir 1 lentelę).

Ciklosporinas:

Rozuvastatinu kartu su ciklosporinu gydomiems pacientams rozuvastatino AUC reikšmės buvo vidutiniškai 7 kartus didesnės negu analogiškos reikšmės sveikiems savanoriams (žr. 1 lentelę). Kartu su ciklosporinu rozuvastatino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Rozuvastatino vartojimas kartu su ciklosporinu pastarojo vaistinio preparato koncentracijai kraujo plazmoje įtakos nedaro.

Proteazės inhibitoriai:

Nors tikslus sąveikos mechanizmas nežinomas, kartu vartojamas proteazės inhibitorius gali smarkiai padidinti rozuvastatino ekspoziciją (žr. 1 lentelę). Farmakokinetikos tyrimo metu kartu vartojant 10 mg rozuvastatino ir sudėtinio dviejų proteazės inhibitorių (300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro) vaistinio preparato, sveikiems savanoriams rozuvastatino AUC padidėjo maždaug 3 kartus, C_{max} – maždaug 7 kartus. Rozuvastatino ir kai kurių proteazės inhibitorių vartojimas galimas tik kruopščiai apsvarsčius ar nereikia koreguoti rozuvastatino dozės, remiantis laukiamu rozuvastatino ekspozicijos padidėjimu (žr. 4.2, 4.4, 4.5 skyrius ir 1 lentelę).

Gemfibrozilis ir kiti lipidų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai:

Gemfibrozilio vartojimas kartu su rozuvastatinu sukėlė dvigubą pastarojo vaistinio preparato C_{max} ir AUC padidėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis specifiniais sąveikos tyrimų duomenimis manoma, kad reikšmingos farmakokinetinės rozuvastatino sąveikos su fenofibratu nebūna, tačiau galima farmakodinaminė sąveika.

Gemfibrozilis, fenofibratas, kiti fibratai ir lipidų koncentraciją mažinančiomis dozėmis, t.y. 1 g per parą ar didesnėmis niacinas (nikotino rūgštis), didina miopatijos riziką, jeigu vartojami kartu su HMG-KoA reduktazės inhibitoriais (tikriausiai todėl, kad net vartojami atskirai jie gali sukelti miopatiją). 40 mg rozuvastatino dozę vartoti kartu su fibratu negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Be to, šių pacientų gydymą reikia pradėti 5 mg doze.

Ezetimibas:

Hipercholesterolemiją turintiems asmenims kartu vartojant 10 mg rozuvastatino ir 10 mg ezetimibo, rozuvastatino AUC buvo 1,2 karto didesnė (žr. 1 lentelę). Farmakodinaminės sąveikos tarp

rozuvastatino ir ezetimibo, pasireiškiančios kaip nepageidaujamas poveikis, paneigti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Antacidiniai vaistiniai preparatai:

Antacidinės suspensijos, kurios sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido, vartojant kartu su rozuvastatinu, pastarojo vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo maždaug 50 %. Minėtas poveikis buvo silpnesnis, jeigu antacidinio vaistinio preparato buvo geriama praėjus 2 val. po rozuvastatino suvartojimo. Šios sąveikos klinikinė reikšmė netirta.

Eritromicinas:

Vartojant rozuvastatino kartu su eritromicinu, rozuvastatino AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 20 % ir 30 %. Šios sąveikos priežastis gali būti eritromicino sukeltas žarnų peristaltikos aktyvumo padidėjimas.

Citochromo P450 fermentai

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad citochromo P450 izofermentų rozuvastatinas nei slopina, nei indukuoja. Be to, rozuvastatinas yra prastas substratas šiems izofermentams. Taigi manoma, kad nuo citochromo P450 priklausomo metabolizmo sukelta vaistinių preparatų sąveika nepasireiškia. Kliniškai reikšmingos rozuvastatino sąveikos nepastebėta nei su flukonazolu (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi), nei su ketokonazolu (CYP2A6 ir CYP3A4 inhibitoriumi).

Tikagreloras

Tikagreloras gali turėti įtakos rozuvastatino išsiskyrimui per inkstus ir padidinti rozuvastatino akumuliacijos riziką. Tikslus mechanizmas nežinomas, tačiau kartu vartojant tikagreloro ir rozuvastatino užfiksuota atveju, kai susilpnėjo inkstų funkcija, padidėjo KFK koncentracija ir pasireiškė rbdomiolizė.

Saveika, dėl kurios reikia koreguoti rozuvastatino dozę (taip pat žr. 1 lentelę):

Kai kartu su rozuvastatinu tenka vartoti kitų vaistinių preparatų, didinančių rozuvastatino ekspoziciją, būtina koreguoti rozuvastatino dozę. Jei prognozuojamas maždaug dvigubas arba didesnis ekspozicijos (AUC) padidėjimas, tai pradinė rozuvastatino dozė turi būti 5 mg 1 kartą per parą. Didžiausią rozuvastatino paros dozę būtina parinkti taip, kad prognozuojama rozuvastatino ekspozicija neviršytų susidaranti vartojant 40 mg rozuvastatino per parą atskirai nuo su juo sąveikaujančių vaistinių preparatų. Pvz., kartu su gemfibroziliu vartotina 20 mg rozuvastatino dozė (nes prognozuojamas koncentracijos padidėjimas 1,9 karto), o su atazanaviro ir ritonaviro deriniu – 10 mg dozė (nes prognozuojamas jos padidėjimas 3,1 karto).

1 lentelė. Kartu vartojamų vaistinių preparatų įtaka rozuvastatino ekspozicijai (AUC; mažėjančia tvarka) publikuotų klinikinių tyrimų duomenimis

| Sąveikaujančio vaistinio preparato dozavimas | Rozuvastatino dozavimas | Rozuvastatino AUC pokytis * |
|--|----------------------------------|------------------------------------|
| Po 75-200 mg ciklosporino 2 kartus per parą (6 mėn.) | 10 mg 1 kartą per parą (10 parų) | 7,1 karto ↑ |
| 160 mg regorafenibo 1 kartą per parą, 14 parų | 5 mg vienkartinė dozė | 3,8 karto ↑ |
| 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro 1 kartą per parą (8 paras) | 10 mg (vienkartinė dozė) | 3,1 karto ↑ |
| 100 mg velpatasviro 1 kartą per parą | 10 mg vienkartinė dozė | 2,7 karto ↑ |
| 25 mg ombitasviro / 150 mg paritapreviro / 100 mg ritonaviro 1 kartą per parą ir 400 mg dasabuviro 2 kartus per parą (14 parų) | 5 mg vienkartinė dozė | 2,6 karto ↑ |
| 200 mg grazopreviro / 50 mg elbasviro 1 kartą per parą (11 parų) | 10 mg vienkartinė dozė | 2,3 karto ↑ |

| Sąveikaujančio vaistinio preparato dozavimas | Rozuvastatino dozavimas | Rozuvastatino AUC pokytis * |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| 400 mg glekapreviro / 120 mg pibrentasviro 1 kartą per parą (7 paras) | 5 mg 1 kartą per parą (7 paras) | 2,2 karto ↑ |
| Po 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą (17 parų) | 20 mg 1 kartą per parą (7 paras) | 2,1 karto ↑ |
| Klopidogrelis 300 mg (įsotinimo dozė) ir paskui 75 mg po 24 val. | 20 mg (vienkartinė dozė) | 2 kartus ↑ |
| Po 600 mg gemfibrozilio 2 kartus per parą (7 paras) | 80 mg (vienkartinė dozė) | 1,9 karto ↑ |
| 75 mg eltrombopago 1 kartą per parą (5 paras) | 10 mg (vienkartinė dozė) | 1,6 karto ↑ |
| Po 600 mg darunaviro ir 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą (7 parų) | 10 mg 1 kartą per parą (7 paras) | 1,5 karto ↑ |
| Po 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro 2 kartus per parą (11 parų) | 10 mg (vienkartinė paras) | 1,4 karto ↑ |
| Po 400 mg dronedarono 2 kartus per parą | Duomenų nėra | 1,4 karto ↑ |
| 200 mg itrakonazolo 1 kartą per parą (5 paras) | 10 mg (vienkartinė dozė) | 1,4 karto ↑** |
| 10 mg ezetimibo 1 kartą per parą (14 parų) | 10 mg 1 kartą per parą (14 parų) | 1,2 karto ↑** |
| 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą (8 paras) | 10 mg (vienkartinė dozė) | ↔ |
| 0,3 mg aleglitazaro (7 paras) | 40 mg (7 paras) | ↔ |
| Po 140 mg silimarino 3 kartus per parą (5 paras) | 10 mg (vienkartinė dozė) | ↔ |
| Po 67 mg fenofibrato 3 kartus per parą (7 paras) | 10 mg (7 paras) | ↔ |
| 450 mg rifampino 1 kartą per parą (7 paras) | 20 mg (vienkartinė dozė) | ↔ |
| Po 200 mg ketokonazolo 2 kartus per parą (7 paras) | 80 mg (vienkartinė dozė) | ↔ |
| 200 mg flukonazolo 1 kartą per parą (11 parų) | 80 mg (vienkartinė dozė) | ↔ |
| Po 500 mg eritromicino 4 kartus per parą (7 paras) | 80 mg (vienkartinė dozė) | 20 % ↓ |
| Po 50 mg baikalino 3 kartus per parą (14 parų) | 20 mg (vienkartinė dozė) | 47 % ↓ |
| * Nurodomas paprastas kartu su sąveikaujančiu vaistiniu preparatu ir atskirai vartojamo rozuvastatino koncentracijų santykis kartais arba procentais. ↑ rodo padidėjimą, ↔ - nesikeitimą, o ↓ - sumažėjimą. ** Atlikti keli sąveikos su skirtingomis rozuvastatino dozėmis tyrimai. Lentelėje pateikiamas reikšmingiausias santykis. | | |

Rozuvastatino įtaka kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikiui

Vitamino K antagonistai:

Vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu ar kitu kumarino grupės antikoagulantu) gydomiems pacientams pradėjus vartoti rozuvastatino (kaip ir kitų HMG-KoA reduktazės inhibitorių) ar didinant titravimo būdu jo dozę, gali padidėti tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *International Normalised Ratio, INR*).

Baigus vartoti rozuvastatino ar mažinant titravimo būdu jo dozę, INR gali sumažėti. Tokiais atvejais INR pageidautina tinkamai stebėti.

Geriamieji kontraceptikai/ hormonų pakeičiamosios terapijos preparatai:

Vartojant rozuvastatino kartu su geriamuoju kontraceptiku, etinilestradiolio ir norgestrelio AUC padidėjo atitinkamai 26 % ir 34 %. Parenkant geriamojo kontraceptiko dozę reikia atsižvelgti į šių hormonų kiekio kraujo plazmoje padidėjimą. Farmakokinetikos duomenų žmonėms, rozuvastatino vartojantiems kartu su hormonų pakeičiamosios terapijos preparatais, nėra, todėl paneigti panašų poveikį negalima. Vis dėlto, ši vaistinių preparatų derinį vartojo daug klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių moterų ir jį gerai toleravo.

Kiti vaistiniai preparatai:

Digoksinas:

Remiantis tiksliais sąveikos tyrimų duomenimis manoma, kad kliniškai reikšminga sąveika su digoksinu nepasireiškia.

Fuzido rūgštis:

Rozuvastatino ir fuzido rūgšties sąveikos tyrimų neatlikta. Miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika gali padidėti vartojant sisteminiu būdu fuzido rūgštį kartu su statiniais. Šios sąveikos mechanizmas (ar jis yra farmakodinaminis, ar farmakokinetinis, ar abu) yra kol kas nežinomas. Gauta pranešimų apie rabdomiolizės atvejus (įskaitant keletą mirties atvejų) šio derinio vartojusiems pacientams. Jeigu gydymas sisteminiu būdu vartojama fuzido rūgštimi yra būtinas, gydymas rozuvastatinu turi būti nutrauktas per visą gydymo fuzido rūgštimi laikotarpį. **Taip pat žr. 4.4 skyrių.**

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Sąveikos reikšmė vaikų populiacijai nežinoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėščioms moterims ir žindyvėms rozuvastatino vartoti draudžiama.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontraceptines priemones.

Kadangi cholesterolis ir kitos jo biosintezės medžiagos yra būtinos vaisiaus vystymuisi, galima rizika, susijusi su HMG-KoA reduktazės slopinimu, viršija gydymo rozuvastatinu nėštumo metu naudą. Atliekant tyrimus su gyvūnais, gauta nedaug toksinio poveikio reprodukcijai įrodymų (žr. 5.3 skyrių). Jeigu šio vaistinio preparato vartojanti moteris pastoja, gydymą juo reikia nedelsiant nutraukti.

Rozuvastatinas išsiskiria su žiurkės pienu. Duomenų apie šio vaistinio preparato išsiskyrimą su moters pienu nėra (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rozuvastatino poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Vis dėlto, remiantis jo farmakodinaminėmis savybėmis, nepanašu, kad rozuvastatinas paveikia minėtą gebėjimą.

Vairuojant transporto priemonę ar valdant mechanizmus reikia atkreipti dėmesį, kad gydymo metu pacientams gali svaigti galva.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Rozuvastatino nepageidaujamas poveikis paprastai būna lengvas ir trumpalaikis. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reiškinų klinikinį tyrimą nutraukė mažiau kaip 4 % rozuvastatinu gydomų pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir išsamia patirtimi vaistiniam preparatui patekus į rinką, lentelėje atsispindi nepageidaujami rozuvastatino poveikiai. Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal dažnį ir organų sistemos klasę.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujami vaistinio preparato poveikiai, pastebėti klinikinių tyrimų metu

| Organų sistemos klasė | Dažni | Nedažni | Reti | Labai reti | Dažnis nežinomas |
|--|---|------------------------------------|---|---|---|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | | | Trombocitopenija | | |
| Imuninės sistemos sutrikimai | | | Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą) | | |
| Endokrininiai sutrikimai | Cukrinis diabetas ¹ | | | | |
| Psichikos sutrikimai | | | | | Depresija |
| Nervų sistemos sutrikimai | Galvos skausmas Svaigulys | | | Polineuropatija Atminties praradimas | Periferinė neuropatija Miego sutrikimai (įskaitant nemigą ir košmarus) |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | | | | | Kosulys Dusulys |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Vidurių užkietėjimas Pykinimas Pilvo skausmas | | Pankreatitas | | Viduriavimas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | | Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas | Gelta Hepatitis | |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | Niežulys Išbėrimas Dilgėlinė | | | Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>DRESS</i>) |

| | | | | | |
|---|----------|--|--|---------------|--|
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Mialgija | | Miopatija (įskaitant miozită) Rabdomiolizė Į vilkligę panašus sindromas Raumenų plyšimas | Artralgija | Sausgyslių sutrikimai, kurie kartais komplikuojasi plyšimu Su imuninėmis reakcijomis susijusi nekrozinė miopatija |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | | | Hematurija | |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | | | | Ginekomastija | |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Astenija | | | | Edema |
| ¹ Dažnis priklauso nuo rizikos faktorių buvimo ar nebuvimo (gliukozė nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l. KMI > 30 kg/m ² , padidėjęs trigliceridų kiekis, anksčiau pasireiškusi hipertenzija). | | | | | |

Kaip ir kitų HMG KoA reduktazės inhibitorių, nepageidaujamų reakcijų atvejai turi tendenciją priklausyti nuo dozės.

Poveikis inkstams:

Rozuvastatinu gydomiems pacientams buvo pastebėta proteinurija (ji nustatyta juostelės mėginiu ir dažniausiai atsiradavo dėl kanalėlių pokyčių). Baltymo šlapime rodmenis pokytis nuo “nėra” ar “pėdsakai” iki “++” arba didesnio buvo pastebėtas mažiau kaip 1 % pacientų, gydomų 10 mg arba 20 mg doze, ir maždaug 3 % pacientų, gydomų 40 mg doze. Be to, 20 mg per parą vartojantiems pacientams pokytis nuo “nėra” arba “pėdsakai” iki “+” buvo šiek tiek dažnesnis. Tolesnio gydymo metu daugumoje atvejų proteinurija sumažėjo ar išnyko savaime. Apžvelgus klinikinių tyrimų duomenis ir patirtį, gautą po vaistinio preparato patekimo į rinką, priežastinio ryšio tarp proteinurijos ir ūminio ar progresuojančio inkstų pažeidimo nenustatyta.

Pacientams, kurie buvo gydyti rozuvastatinu, pastebėta hematurija, ir klinikinių tyrimų domenys rodo, kad dažnis yra žemas.

Poveikis skeleto raumenims:

Gauta pranešimų apie poveikio skeleto raumenims, pvz., mialgijos, miopatijos (įskaitant miozită) ir (retai) rabdomiolizės su ūmiu inkstų nepakankamumu, arba be jo, atvejus bet kokia rozuvastatino doze (ypač didesne kaip 20 mg) gydomiems pacientams.

Rozuvastatinu gydomiems pacientams buvo pastebėta nuo dozės priklausomo KK aktyvumo padidėjimo atvejų. Dauguma šių atvejų buvo lengvi, besimptomiai ir trumpalaikiai. Jei KK aktyvumas yra padidėjęs (daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną), gydymą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Poveikis kepenims:

Nedideliam skaičiui pacientų, vartojusių rozuvastatino (kaip ir kitų HMG-KoA reduktazės inhibitorių) buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas transaminazių aktyvumo kraujo plazmoje padidėjimas, kuris daugumoje atvejų buvo lengvas, besimptomis ir trumpalaikis.

Gauta pranešimų, kad kai kurių statinų vartojimo metu pasireiškė šie nepageidaujami reiškiniai:

- lytinės funkcijos sutrikimas
 - pavieniai intersticinės plaučių ligos atvejai, ypač ilgalaikio gydymo metu (žr. 4.4 skyrių)
- Pranešimų apie rbdomiolizę, sunkius inkstų reiškinius ir sunkius kepenų reiškinius (daugiausia kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimą) dažnis yra didesnis vartojant 40 mg dozę.

Vaikų populiacija

52 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu rozuvastatiną vartojusiems vaikams ir paaugliams dažniau negu klinikinių tyrimų metu suaugusiems kreatinkinazės koncentracija padidėjo iki > 10 kartų viršijančios viršutinę normos ribą ir pasireiškė raumenų simptomų po fizinio krūvio ar didesnio fizinio aktyvumo (žr. 4.4 skyrių). Kitais požiūriais rozuvastatino saugumo pobūdis vaikams ir paaugliams buvo panašus kaip suaugusiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Vaistinio preparato perdozavus specifinio gydymo nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia atidžiai stebėti ir taikyti simptominių bei palaikomąjį gydymą. Reikia sekti kepenų funkciją ir matuoti KK aktyvumą kraujo serume. Hemodializė nepanašu, kad gali padėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – HMG KoA reduktazės inhibitoriai, ATC kodas – C10AA07.

Veikimo mechanizmas

Rozuvastatinas yra selektyvus ir konkurencinis HMG-KoA reduktazės (greitį ribojančio fermento, kuris konvertuoja 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermentą A į cholesterolio pirmtaką mevalonatą) inhibitorius. Pagrindinė rozuvastatino veikimo vieta yra kepenys, t. y. tikslinis organas, nuo kurio priklauso cholesterolio kiekio sumažėjimas.

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

Farmakodinaminis poveikis

Rozuvastatinas mažina padidėjusią MTL cholesterolio, bendro cholesterolio ir trigliceridų kiekį bei didina DTL cholesterolio kiekį. Jis taip pat mažina ApoB, ne DTL cholesterolio, LMTL cholesterolio, LMTL trigliceridų kiekį, didina ApoA-I kiekį (žr. 3 lentelę).

Be to, rozuvastatinas mažina MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio, bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio, ne DTL cholesterolio ir DTL cholesterolio bei ApoB ir ApoA-I santykius.

3 lentelė. Pacientų, sergančių pirmine IIa arba IIb tipo hipercholesterolemija, reakcija į dozę (koreguotas vidutinis pradinio kiekio pokytis procentais)

| Dozė | N | MTL cholest. | Bendras cholest. | DTL cholest. | TG | ne DTL cholest. | 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 vaistinio preparato vartoti gydymasis poveikis pasireiškė per savaitę (90 % stipriausios reakcijos – per 2 savaites). Stipriausia reakcija paprastai pasireiškė per 4 savaites ir po to buvo palaikoma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rozuvastatinas yra veiksmingas suaugusiems pacientams, kuriems yra hipercholesterolemija kartu su hipertrigliceridemija arba be jos, nepriklausomai nuo rasės, lyties ir amžiaus, ir tam tikrų grupių žmonėms, pvz., pacientams, kuriems yra cukrinis diabetas ar kuriems yra šeiminė hipercholesterolemija.

Jungtiniais III fazės tyrimų duomenimis, rozuvastatinas pasirodė kaip veiksminga daugumos pacientų, kuriems yra IIa arba IIb tipo hipercholesterolemija (vidutinis MTL cholesterolio kiekis – apie 4,8 mmol/l), gydymo priemonė, sumažinanti cholesterolio kiekį iki reikiamo pagal Europos aterosklerozės sąjungos (EAS) 1998 metų rekomendacijas. Maždaug 80 % 10 mg doze gydomų pacientų MTL cholesterolio kiekis sumažėjo iki reikiamo pagal EAS (mažiau kaip 3 mmol/l).

Didelio tyrimo metu rozuvastatino dozę privalomai didinant nuo 20 mg iki 80 mg, tirtas poveikis 435 pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija. Visomis dozėmis vartojamas rozuvastatinas palankiai veikė lipidų parametrus, daliai pacientų buvo pasiekti tiksliniai rodmenys. Padidinus paros dozę iki 40 mg (po 12 gydymo savaitių), MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo 53 %. Trisdešimt trys (33 %) pacientų plazmoje ji sumažėjo iki reikiamos pagal Europos aterosklerozės sąjungos (EAS) rekomendacijas (mažesnės kaip 3 mmol/l).

Atviro klinikinio tyrimo metu 42 pacientams (įskaitant 8 vaikus), kuriems yra homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija tirtas rozuvastatino poveikis jo dozę didinant forsuoto titravimo būdu nuo 20 mg iki 40 mg. Bendroje populiacijoje MTL cholesterolio kiekis sumažėjo vidutiniškai 22 %.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo nedidelis skaičius pacientų, parodė, kad rozuvastatino vartojant kartu su fenofibratu pasireiškia adityvus trigliceridų kiekį mažinantis poveikis, o vartojant kartu su niacinu – adityvus DTL cholesterolio kiekį didinantis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Daugiacentriame, dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame klinikiniam tyrime (METEOR) dalyvavo 984 pacientai, kurių amžius buvo 45-70 metų, išeminės širdies ligos rizika - maža (rizika pagal *Framingham* mažesnė kaip 10 % per 10 metų), vidutinė mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija – 4 mmol/l (154,5 mg/dl), tačiau kuriems buvo nustatyta pagal miego arterijos vidinio ir vidurinio dangalo storį (angl. *Carotid Intima Media Thickness* - CIMT) subklinikinė aterosklerozė. Jie buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti dvi grupes: vienos grupės pacientai 2 metus kartą per parą vartojo 40 mg rozuvastatino, kitos – placebo. Rozuvastatinas, palyginti su placebo, reikšmingai (-0,0145 mm per metus [95 % patikimumo intervalas -0,0196, -0,0093; p<0,0001]) sulėtino didžiausio CIMT progresavimą 12-oje miego arterijos vietų. Rozuvastatino grupėje nustatytas -0,0014 mm (-0,12 %) per metus (nereikšmingas) pokytis, o placebo - progresavimas +0,0131 mm (1,12%) per metus (p<0,0001). Tiesioginės koreliacijos tarp CIMT sumažėjimo bei sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizikos sumažėjimo nenustatyta. METEOR tyrime dalyvavusiems pacientams buvo maža išeminės širdies ligos rizika, todėl ši pacientų grupė negali reprezentuoti ligonių, kurių gydymui yra skirtas rozuvastatinas, grupės. 40 mg dozę reikia skirti tik sunkia hipercholesterolemija sergantiems pacientams, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika (žr. 4.2 skyrių).

Statinų vartojimo pirminei profilaktikai pagrindimas: intervencinis tyrimas rozuvastatino poveikiui įvertinti (JUPITER). Šio tyrimo metu vertinta rozuvastatino įtaka didžiųjų aterosklerozinių kardiovaskulinių ligų reiškinių atsiradimui stebint 17802 vyrus (50 metų ir vyresnius) bei moteris (60 metų ir vyresnes).

Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti placebą (n = 8901) arba 20 mg rozuvastatino 1 kartą per parą (n = 8901) ir stebėti vidutiniškai 2 metus.

Rozuvastatino grupės (palyginus su placebo grupe) asmenų MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo 45 % (p < 0,001).

Didelės rizikos (1558 asmenys, kurių *Framingham* rizikos rodiklis įtraukiant į tyrimą buvo > 20 %) pogrupio *post-hoc* analizė parodė reikšmingą rozuvastatiną vartojusių asmenų (palyginus su vartojusiais placebą) rizikos sumažėjimą pagal sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas ir miokardo infarktas (p = 0,028). Šių reiškinų absoliutus rizikos sumažėjimas 1000 pacientų-metų buvo 8,8. Bendras šios didelės rizikos grupės asmenų mirtingumas nepakito (p = 0,193). Didelės rizikos (9302 asmenys, kurių rizikos rodiklis įtraukiant į tyrimą buvo ≥ 5 %) pogrupio *post-hoc* analizė, ekstrapoliuota įtraukiant vyresnius kaip 65 metų asmenis, parodė reikšmingą rozuvastatiną vartojusių asmenų (palyginus su vartojusiais placebą) rizikos sumažėjimą pagal sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas ir miokardo infarktas (p = 0,0003). Šių reiškinų absoliutus rizikos sumažėjimas 1000 pacientų-metų buvo 5,1. Bendras šios didelės rizikos grupės asmenų mirtingumas nepakito (p = 0,076).

JUPITER tyrimo metu 6,6 % rozuvastatiną ir 6,2 % placebą vartojusių asmenų nutraukė tiriamojo preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti vartojimą, buvo mialgija (0,3 % rozuvastatiną ir 0,2 % placebą vartojusių asmenų), pilvo skausmas (0,03 % rozuvastatiną ir 0,02 % placebą vartojusių asmenų) bei išbėrimas (0,02 % rozuvastatiną ir 0,03 % placebą vartojusių asmenų). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis rozuvastatino grupės asmenims buvo toks pats arba didesnis negu placebo, yra šlapimo takų infekcija (pasireiškė 8,7 % rozuvastatiną ir 8,6 % placebą vartojusių asmenų), nazofaringitas (7,6 % rozuvastatiną ir 7,2 % placebą vartojusių asmenų), nugaros skausmas (7,6 % rozuvastatiną ir 6,9 % placebą vartojusių asmenų) bei mialgija (7,6 % rozuvastatiną ir 6,6 % placebą vartojusių asmenų).

Vaikų populiacija

Atliktas dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, daugiacentris placebo kontroliuojamas 12 savaičių trukmės tyrimas (n = 176, iš jų 97 berniukai ir 79 mergaitės), po kurio vykdyta atvira 40 savaičių trukmės rozuvastatino dozės parinkimo fazė (n = 173, iš jų 96 berniukai ir 77 mergaitės). Į šį tyrimą įtraukti heterozigotinė šeimine hipercholesterolemija sirgę 10-17 metų amžiaus II-V brendimo stadijos pagal *Tanner* pacientai (mergaitės – bent 1 metai po menstruacijų pradžios) iš pradžių 12 savaičių kasdien vartojo 5, 10 ar 20 mg rozuvastatino per parą arba placebą, o paskui 40 savaičių visi kasdien vartojo rozuvastatiną. Įtraukimo į tyrimą dieną maždaug 30 % pacientų buvo 10-13 metų; 17 %, 18 %, 40 % ir 25 % buvo atitinkamai II, III, IV ir V brendimo pagal *Tanner* stadijos.

MTL cholesterolio (MTL-C) koncentracija sumažėjo 38,3 %, 44,6 % ir 50 % vartojant atitinkamai 5, 10 ir 20 mg rozuvastatino ir 0,7 % – vartojant placebą.

40 savaičių atviros dozės didinimo iki tikslinės maksimalios (20 mg 1 kartą per parą) fazės pabaigoje 70 iš 173 pacientų (40,5 %) MTL cholesterolio koncentracija pasiekė tikslinę – mažesnę kaip 2,8 mmol/l.

Po 52 savaičių gydymo, taikyto tyrimo metu, poveikio augimui, svoriui, kūno masės indeksui ir lytiniam brendimui nenustatyta (žr. 4.4 skyrių). Šis tyrimas (n = 176) nebuvo skirtas retiems nepageidaujamiems reiškiniams vertinti.

Be to, rozuvastatino poveikis tirtas 2 metų atviro tikslinės dozės parinkimo tyrimo metu. Jame dalyvavo 198 šeimine heterozigotinė hipercholesterolemija sirgę vaikai (88 berniukai ir 110 mergaičių), kurių amžius buvo 6-17 metų, o brendimo stadija pagal *Tanner* < II-V. Pradinė dozė visiems pacientams buvo 5 mg rozuvastatino 1 kartą per parą. 6-9 metų pacientams (n = 64) ją leista didinti iki 10 mg 1 kartą per parą, o 10-17 metų (n = 134) – iki 20 mg 1 kartą per parą.

Po 24 rozuvastatino vartojimo mėnesių mažiausių kvadratų metodu apskaičiuota MTL-C koncentracija, palyginus su pradine, buvo sumažėjusi 43 % (iš pradžių buvo 236 mg/dl, po 24 mėn. – 133 mg/dl): nuo 6 iki < 10 metų grupės pacientams – 43 % (iš pradžių buvo 234 mg/dl, po 24 mėn. – 124 mg/dl), nuo 10 iki < 14 metų – 45 % (iš pradžių buvo 234 mg/dl, po 24 mėn. – 124 mg/dl) ir nuo 14 iki < 18 metų – 35 % (iš pradžių buvo 241 mg/dl, po 24 mėn. – 153 mg/dl).

Vartojus 5 mg, 10 mg arba 20 mg rozuvastatino, taip pat nustatyta statistikai reikšmingų vidutinių antrinių lipidų ir lipoproteinų rodiklių (DTL-C, bendrojo cholesterolio (BC), ne DTL-C, MTL-C/DTL-C, BC/DTL-C, TG/DTL-C, ne DTL-C/DTL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1) pokyčių palyginus su pradiniais. Kiekvienas iš jų rodė palankų poveikį lipidų koncentracijoms, išlikusį 2 tyrimo metus.

Po 24 gydymo mėnesių poveikio augimui, kūno svoriui, KMI ar lytiniam brendimui nenustatyta (žr. 4.4 skyrių).

Rozuvastatinas buvo tiriamas atsitiktinės imties, dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame, daugiacentriame, kryžiniame tyrime, kurio metu 20 mg vieną kartą per parą vartojama dozė buvo lyginama su placebo, tyrimą atliekant su 14 vaikų ir paauglių (nuo 6 iki 17 metų), sergančių homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Tyrimas apėmė aktyvią 4 savaičių įvadinę mitybos fazę, kurios metu pacientai buvo gydyti 10 mg rozuvastatinu, pereinamąją fazę, kurią sudarė 6 savaičių gydymo 20 mg rozuvastatinu fazė, prieš kurią arba po kurios buvo taikomas 6 savaičių gydymo placebo laikotarpis, ir 12 savaičių palaikomoji fazė, kurios metu visi pacientai buvo gydyti 20 mg rozuvastatinu. Tyrime dalyvavusiems ezetimibu ar afereze gydytiems pacientams šis gydymas buvo toliau taikomas viso tyrimo metu.

Po 6 savaičių gydymo 20 mg rozuvastatinu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p=0,005$) MTL-C sumažėjimas (22,3 %, 85,4 mg/dL arba 2,2 mmol/L) lyginant su vartojusiųjų placebo grupe. Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas BC (20,1 %, $p=0,003$), ne DTL-C (22,9 %, $p=0,003$) ir ApoB (17,1 %, $p=0,024$ sumažėjimas). Po 6 savaičių gydymo 20 mg rozuvastatinu taip pat buvo stebėtas TG, MTL-C/DTL-C, BC/DTL-C, ne DTL-C/DTL-C ir ApoB/ApoA-1 sumažėjimas lyginant su vartojusiųjų placebo grupe. MTL-C sumažėjimas po 6 savaičių gydymo rozuvastatinu 20 mg lyginant su placebo buvo palaikomas 12 savaičių nuolatinio gydymo metu. Vienam pacientui padidinus dozę iki 40 mg ir vartojus ją 6 savaites, dar sumažėjo MTL cholesterolio (8 %), bendrojo cholesterolio (6,7 %) ir ne DTL cholesterolio (7,4 %) koncentracija.

Atviro tęstinio gydymo fazėje 9 iš šių pacientų, vartojusių 20 mg rozuvastatino iki 90 savaičių, MTL cholesterolio koncentracija išliko sumažėjusi nuo -12,1 iki -21,3 %.

7-iems tinkamiems vertinti pacientams vaikams ir paaugliams (nuo 8 iki 17 metų) iš priverstinai didinamos dozės atvirojo tyrimo, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija (žr. aukščiau), procentinis MTL-C (21%), BC (19,2 %) ir ne-DTL-C (21 %) sumažėjimas nuo bazinio lygmens per 6 savaites nuo gydymo rozuvastatinu 20 mg buvo nuoseklus, lyginant su stebėtoju aukščiau minėto tyrimo metu vaikams ir paaugliams, sirgusiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rozuvastatino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis homozigotinei šeiminei hipercholesterolemijai ir pirminei sudėtinei (mišriai) dislipidemijai gydyti bei kardiovaskulinių reiškinių profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus rozuvastatino, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 5 val. Šio vaistinio preparato absoliutusias biologinis prieinamumas – apie 20 %.

Pasiskirstymas

Rozuvastatinas ekstensyviai kaupiamas kepenyse – pagrindinėje cholesterolio sintezės ir MTL cholesterolio klirensa vietoje. Rozuvastatino pasiskirstymo tūris – maždaug 134 litrai. Apie 90 % rozuvastatino būna prisijungusio prie plazmos baltymų, ypač albumino.

Biotransformacija

Metabolizuojama nedidelė rozuvastatino dalis (apie 10 %). Metabolizmo tyrimais *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų ląsteles, nustatyta, kad citochromo P450 fermentų sistema rozuvastatino

metabolizuoja mažai. Daugiausiai rozuvastatino metabolizuoja CYP2C9, mažiau – CYP2C19, CYP3A4 ir CYP2D6. Pagrindiniai identifikuoti metabolitai – N-desmetilintas ir laktoninis. N-desmetilinto metabolito aktyvumas yra maždaug 50 % mažesnis negu rozuvastatino, o laktoninis metabolitas laikomas kliniškai neaktyviu. Daugiau kaip 90 % cirkuliuojančios HMG KoA reduktazės aktyvumo sumažėjimo lemia rozuvastatinas.

Eliminacija

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Rozuvastatino sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei. Vartojant šį vaistinį preparatą daug kartų (kasdien), jo farmakokinetikos parametrai nepakinta.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Amžius ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino farmakokinetikai suaugusiųjų organizme neturi. Vaikų ir paauglių, kuriems yra heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, organizme ekspozicija, atrodo yra panaši arba mažesnė nei suaugusiųjų, sergančių dislipidemija (žr. žemiau „Vaikų populiacija“).

Rasė

Farmakokinetikos tyrimai parodė, kad AUC ir C_{max} mediana kilusiems iš Azijos žmonėms (japonams, kinams, filipiniečiams, vietnamiečiams ir korejiečiams) būna maždaug 2 kartus didesnė negu europidų; kilusiems iš Azijos indams AUC ir C_{max} mediana būna maždaug 1,3 karto didesnė. Populiacinė farmakokinetikos analizė kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų europidų ir juodaodžių pacientų organizme neparodė.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriant įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu sergančius pacientus nustatyta, kad lengvo ir vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas neturi įtakos rozuvastatino bei N-desmetilinto metabolito koncentracijai plazmoje.

Sunkių inkstų nepakankamumu sergančių pacientų (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) plazmoje rasta 3 kartus didesnė rozuvastatino ir 9 kartus didesnė N-desmetilinto metabolito koncentracija negu sveikų savanorių. Rozuvastatino pusiausvyrinė koncentracija hemodializuojamų pacientų plazmoje buvo maždaug 50 % didesnė negu sveikų savanorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirti įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantys pacientai. Kai *Child-Pugh* rodiklis 7 balai arba mažesnis, sisteminės rozuvastatino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta.

Dviems asmenims, kurių *Child-Pugh* rodiklis buvo atitinkamai 8 ir 9 balai, nustatyta bent 2 kartus didesnė rozuvastatino sisteminė ekspozicija negu tiems, kurių *Child-Pugh* rodiklis mažesnis.

Rozuvastatino vartojimo pacientams, kurių *Child-Pugh* rodiklis yra didesnis kaip 9 balai, patirties nėra.

Genetiniai polimorfizmai

HMG-CoA reduktazės inhibitorių, įskaitant rozuvastatiną, dispozicija apima OATP1B1 ir BCRP baltymus-nešiklius. Pacientams, kuriems būdingas SLCO1B1 (OATP1B1) ir (arba) ABCG2 (BCRP) genetinis polimorfizmas, yra didesnė padidėjusios rozuvastatino ekspozicijos rizika. Individualus SLCO1B1 c.521CC ir ABCG2 c.421AA polimorfizmas yra susijęs su didesne rozuvastatino ekspozicija (AUC), palyginus su SLCO1B1 c.521TT ar ABCG2 c.421CC genotipais. Šis specifinis

genotipavimas nėra nusistovėjęs klinikinėje praktikoje, tačiau pacientams, kurie žino, kad jie yra šie polimorfizmo tipai, rekomenduojama mažesnė Romazic paros dozė.

Vaikų populiacija

2 rozuvastatino tablečių farmakokinetikos 10-17 ar 6-17 metų vaikų, sergančių šeimine heterozigotine hipercholesterolemija, organizme tyrimai, kuriuose iš viso dalyvavo 214 pacientų, parodė panašią į suaugusiųjų arba mažesnę ekspoziciją vaikų organizme. Rozuvastatino ekspoziciją 2 metų laikotarpiu buvo galima apskaičiuoti atsižvelgiant į dozę ir laiką.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Specialių poveikio hERG (angl. *human Ether-à-go-go Related Gene*) genams, koduojantiems širdies kalio jonų kanalus, tyrimų neatlikta. Nepageidaujamos reakcijos, kurių nepastebėta klinikinių tyrimų metu, bet pasireiškė gyvūnams, esant panašiai į klinikinę ekspozicijai, yra kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu nustatyti (tikėtina, kad dėl rozuvastatino farmakologinio poveikio) pelių ir žiurkių kepenų histopatologiniai pokyčiai bei silpnėjęs poveikis šunų (bet ne beždžionių) tulžies pūslei. Be to, stebėtas didesnių dozių toksinis poveikis beždžionių ir šunų sėklidėms. Nustatytas toksinis poveikis žiurkių reprodukcijai: mažesnis palikuonių dydis, kūno svoris ir išgyvenimas, kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei, o sisteminė ekspozicija kelis kartus viršijo terapinę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Natrio citratas

Krospovidonas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Opadry II baltojo 33G28523 sudėtyje:

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Makrogolis

Triacetinas

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

A1/OPA/A1/PVC folijos lizdinės plokštelės.
3 lizdinės plokštelės, kuriose yra po 10 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pełplińska Street
83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Romazic 5 mg – LT/1/11/2690/001
Romazic 10 mg – LT/1/11/2690/002
Romazic 20 mg – LT/1/11/2690/003
Romazic 40 mg – LT/1/11/2690/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. lapkričio 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. spalio 27 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>