

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZARANTA, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ZARANTA, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ZARANTA 10 mg:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

ZARANTA 20 mg:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

ZARANTA 10 mg:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 87 mg laktoosmonohüdraati.

ZARANTA 20 mg:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 174 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

ZARANTA 10 mg:

Valge või peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel on märgistus „C34“.

Diameeter ligikaudu 7 mm, paksus 3,3...4,2 mm.

ZARANTA 20 mg:

Valge või peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel on märgistus „C35“.

Diameeter ligikaudu 9 mm, paksus 4,2...4,9 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Hüperkolesteroleemia ravi*

Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa sh, heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline aktiivsus, kehakaalu langus) ei anna piisavaid tulemusi.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel lisaks dieedile ja muudele vere lipiidisisaldust vähendavatele meetmetele (nt LDL aferees) või kui nimetatud meetmeid ei saa rakendada.

### *Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine*

Tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine patsientidel, kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (vt lõik 5.1), täiendavalt teistele riskitegureid vähendavatele meetmetele.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile ordineerida standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet ja seda peab patsient ravi ajal jätkama.

### Annustamine

Annus tuleb määrata individuaalselt ravi eesmärgi ja patsiendi ravivastuse järgi, selleks kasutatakse käibivaid ühtseid juhiseid.

### *Hüperkolesteroleemia ravi*

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg üks kord ööpäevas suu kaudu nii neile patsientidele, kes ei ole varem statiine saanud, kui ka neile, kes on varem saanud muud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. Algannuse valik peab arvestama individuaalse patsiendi kolesteroolisisaldust ja tulevikus kardiovaskulaarseid riske, nagu ka kõrvaltoimete võimalikke riske. Annust võib vajadusel kohandada järgmise annusetasemeni 4 nädala pärast (vt lõik 5.1).

Arvestades kõrvaltoimetest sagedasemat teatamist 40 mg annuse puhul võrreldes väiksemate annustega (vt lõik 4.8), tuleb kaaluda lõplikku tiitrimist maksimaalse annuseni 40 mg ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellel esineb suur kardiovaskulaarne risk (eriti perekondliku hüperkolesteroleemia anamneesiga patsiendid), kes ei saavuta ravieesmärki annusega 20 mg ja kes läbivad rutiinse järelkontrolli (vt lõik 4.4).

Ravi 40 mg annusega tuleb alustada arsti järelevalve all.

### *Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine*

Kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vähendamise uuringus kasutati annust 20 mg ööpäevase (vt lõik 5.1).

### *Lapsed*

Ravi lastel võivad läbi viia ainult spetsialistid.

### 6...17-aastased lapsed ja noorukid (Tanneri skaalal <II...V)

#### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel on soovitatav algannus 5 mg ööpäevas.

- Perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...9-aastastel lastel on soovitatav annusevahemik 5..10 mg ööpäevas suukaudselt. 10 mg-st suuremate annuste ohutus ja efektiivsus selles populatsioonis ei ole tõestatud.
- Perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10...17-aastastel lastel on soovitatav annusevahemik 5..20 mg ööpäevas suukaudselt. 20 mg-st suuremate annuste ohutus ja efektiivsus selles populatsioonis ei ole tõestatud.

Annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt lapspatientide individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, arvestades laste ravisoovitusi (vt lõik 4.4). Enne rosuvastatiinravi alustamist tuleb lastel ja noorukitel alustada standardset kolesterooli langetavat dieeti, mis peab jätkuma ka rosuvastatiinravi ajal.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Perekondliku homosügootse hüperkolesteroleemiaga 6...17-aastastel lastel on soovitatav maksimaalne annus 20 mg üks kord ööpäevas.

Soovitav algannus, mis sõltub vanusest, kehakaalust ja eelnevast statiinide kasutamisest, on 5...10 mg üks kord ööpäevas.

Tiitrimine maksimaalse annuseni 20 mg üks kord ööpäevas tuleb teostada vastavalt lapse individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, vastavalt soovituslikele lastele kehtivatele ravisoovitustele (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist rosuvastatiiniga tuleb lastel ja noorukitel alustada tavapärasest kolesteroolitasest alandavat dieeti; sellega tuleb jätkata ka rosuvastatiinravi ajal. 20 mg-st suuremate annuste kasutamiskogemus selles poplatsioonis on piiratud.

40 mg tablett ei ole sobilik kasutamiseks lastel.

#### Alla 6-aastased lapsed

Alla 6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole ZARANTA't soovitatav kasutada alla 6-aastastel lastel.

#### *Eakad*

Patsientidele vanuses > 70 aasta on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Seoses vanusega ei ole muu annuse kohandamine vajalik.

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) patsientidele soovitatakse algannust 5 mg. 40 mg annus on mõõduka neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. ZARANTA kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel on vastunäidustatud kõigi annuste puhul (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 7 või vähem, ei esinenud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Siiski on süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldatud patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 8 ja 9 (vt lõik 5.2). Selliste patsientide puhul tuleb kaaluda neerufunktsiooni hindamist (vt lõik 4.4.). Puudub kogemus patsientidega, kelle Child-Pugh' skoor on üle 9. ZARANTA on ägeda maksahaigusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Rass*

Suurenenud süsteemset ekspositsiooni on täheldatud aasia päritolu isikutel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovitatav algannus aasia päritolu patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on antud patsientidele vastunäidustatud.

#### *Geneetiline polümorfism*

On teada, et geneetilise polümorfismi kindlad tüübid võivad suurendada rosuvastatiini mõju (vt lõik 5.2). Patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

#### *Eelsoodumus müopaatia tekkeks*

Patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, soovitatakse algannust 5 mg (vt lõik 4.4). 40 mg annus on mõnede nendest patsientidest vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Samaaegne ravi*

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt OATP1B1 ja BCRP). Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk on suurem, kui rosuvastatiini kasutada samaaegselt koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni koostoime tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir koos atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Enne kui kaalutakse teiste ravimite kombineerimist ZARANTA'ga, on soovitatav lugeda vastavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kui vähegi võimalik, tuleks kaaluda alternatiivseid ravimeid ja vajaduse korral kaaluda rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Olukordades, kus nende ravimite ja rosuvastatiini samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski ning rosuvastatiini annustamise kohandamist (vt lõik 4.5).

#### Manustamisviis

ZARANTA't võib manustada igal ajal koos toiduga või ilma.

### 4.3 Vastunäidustused

ZARANTA on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes;
- äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ja seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus üle 3 korra normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN);
- raske neerukahjustus (kreatiini kliirens < 30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne tsüklosporiinravi;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naised, kes ei kasuta asjakohaseid rasestumisvastaseid vahendeid.

40 mg annus on vastunäidustatud patsientidele, kellel esinevad müopaatia/rabdomüolüüsi soodustavad tegurid. Nende hulka kuuluvad:

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiini kliirens < 60 ml/min);
- hüpötüreoidism;
- pärilike lihahaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis;
- varem esinenud lihastoksilisus muude HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite või fibraatide kasutamisel;
- alkoholi kuritarvitamine;
- olukorrad, kus võib esineda plasmakontsentratsiooni suurenemine;
- aasia päritolu patsiendid;
- samaaegne fibraatide kasutamine.

(vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2.)

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Renaalsed toimed

Suuremate ZARANTA annustega, eriti 40 mg annusega, ravitud patsientidel on täheldatud ribatestidega avastatud proteiinuuriat, mis on peamiselt tubulaarse päritoluga. Proteiinuuria oli enamikul juhtudest mööduv või vahelduva iseloomuga. Ei ole näidatud, et proteiinuuria ennustaks ägedat või progresseeruvat neeruhaigust (vt lõik 4.8). Tõsistest neerufunktsiooni häiretest teatamise sagedus turuletulekujärgselt on suurem 40 mg annuse puhul. Neerufunktsiooni hindamist tuleb kaaluda 40 mg annusega ravitud patsientide rutiinse järelkontrolli ajal.

#### Toimed skeletilihastele

Toimetest skeletilihastele, st müalgia, müopaatia ja harva rabdomüolüüsist, on ZARANTA'ga ravitud patsientidel teatatud kõigi annuste manustamisel ja eriti annuste puhul > 20 mg. Väga harvadest rabdomüolüüsi juhtudest on teatatud esetiimiibi kasutamisel kombinatsioonis HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Farmakodünaamilist koostoimet ei saa välistada (vt lõik 4.5) ja seetõttu tuleb nende kombineeritud kasutamisel olla ettevaatlik.

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on ka rosuvastatiiniga seotud rabdomüolüüsist teatamise sagedus turuletulekujärgselt suurem 40 mg annuse puhul.

#### Kreatiinkinaasi mõõtmine

Kreatiinkinaasi (CK) ei tohi mõõta pärast pingelist kehalist koormust või CK sisalduse suurenemist ükskõik millise usaldusväärse alternatiivse põhjuse olemasolul, mis raskendab tulemuse tõlgendamist. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul sooritada kinnitav test. Kui kordustest kinnitab algse CK > 5 x ULN, ei tohi ravi alustada.

#### Enne ravi

Patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb ZARANTA't nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid määrata ettevaatusega. Selliste tegurite hulka kuuluvad:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilike lihahaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis;

- varem esinenud lihastoksilisus muude HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite või fibraatide kasutamisel;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus > 70 aastat;
- olukorrad, kus võib esineda plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Sellistel patsientidel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine. Kui CK sisaldus on ravi alustamisel oluliselt suurenenud (> 5 korda ULN), ei tohi ravi alustada.

#### Ravi ajal

Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad kohe teatama, kui neil tekib teadmata põhjusel lihasvalu, lihaskrambid või lihasnõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik. Nendel patsientidel tuleb mõõta CK sisaldust. Ravi tuleb katkestada, kui CK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 x ULN) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust (iseegi kui CK sisaldus on ≤ 5 x ULN). Kui sümptomid mööduvad ja CK sisaldus muutub taas normaalseks, võib kaaluda ravi taasalustamist ZARANTA või alternatiivse HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga väikseimas annuses ning hoolika jälgimise all. Rutiinne CK sisalduse jälgimine asümptomaatilistel patsientidel ei ole vajalik.

Kirjeldatud on üksikuid immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müoopaatia juhte ravi ajal või pärast ravi statiinidega, k.a rosuvastatiiniga. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müoopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsivad ka statiinidega ravi lõpetamise järel.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud tõendeid toimete arvu suurenemise kohta skeletilihastele vähesel arvul patsientidel, kes said rosuvastatiini ja kaasuvat ravi. Siiski on täheldatud müosiidi ja müoopaatia suurenenud esinemissagedust patsientidel, kes said muid HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatidega, sealhulgas gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asoolsete seenevastaste ravimite, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibootikumidega. Gemfibrosiil suurendab müoopaatia riski manustamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Seetõttu ei soovitata rosuvastatiini ja gemfibrosiili kombinatsiooni. Edasist lipiidide plasmakontsentratsioonide muutustest saadavat kasu, mis saavutatakse rosuvastatiini kombineeritud kasutamisel fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades selliste kombinatsioonide võimalikke riske. 40 mg annus on vastunäidustatud fibraadi samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

ZARANTA't ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni, on teatatud rbdmüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihasnõrkus, valu või hellus, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Statiinraviga võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb ZARANTA ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhtumipõhiselt ja pideva meditsiinilise järeelvalve all.

ZARANTA't ei tohi manustada ühelegi patsiendile, kellel esineb äge tõsine seisund, mis viitab müoopaatialle või võiks soodustada neerupuudulikkuse teket rbdmüolüüsi järel (st sepsis, hüpotensioon, suur operatsioon, trauma, rasked metaboolsed, endokriinsed ja elektrolüütide tasakaalu häired või kontrollimatud krambid).

#### Toimed maksale

Nagu teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleb ka ZARANTA't manustada ettevaatusega patsientidele, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Maksafunktsiooni testid soovitatakse teha enne ravi algust ja 3 kuud hiljem. Ravi ZARANTA'ga tuleb katkestada, kui seerumi transaminaaside sisaldus on üle normi ülemise piiri rohkem kui 3 korda. Tõsistest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside sisalduse suurenemine) teatamise sagedus turuletulekujärgsel kasutamisel on suurem 40 mg annuse puhul.

Hüpotüreoidismi või nefrootilise sündroomi põhjustatud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne ravi alustamist ZARANTA'ga ravida foonhaigust.

#### Rass

Farmakokineetika uuringud näitavad suurenenud ekspositsiooni aasia päritolu isikutel võrreldes kaukaasia päritolu isikutega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes võtavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitoritega kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini suurenenud süsteemset toimet. Kaaluda tuleb kasu rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest proteaasi inhibiitoreid võtvatel HIV patsientidel ja võimalikku rosuvastatiini plasmakontsentratsioonide tõusu, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga ning annuse tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud rosuvastatiini annuse kohandamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### Laktoositalumatus

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasifitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud erandlikest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8). Selle iseloomulikeks nähtudeks võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja tervise üldseisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu vähenemine ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi statiinidega katkestada.

#### Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui ravimklass tõstavad vere glükoosisisaldust ning võivad mõningatel kõrge suhkurtõve riskiga patsientidel kutsuda esile ravi vajava hüperglükeemia. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähenemine, mistõttu see ei tohiks olla statiinravi katkestamise põhjuseks. Hüperglükeemia tekkeriskiga patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m<sup>2</sup> kohta, triglütseriidide tõusnud tase, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt, vastavalt riiklikele ravijuhistele. JUPITER-uuringus oli teatatud suhkurtõve üldine sagedus 2,8% rosuvastatiini rühmas ja 2,3% platseebo rühmas, avaldades peamiselt patsientidel, kelle vere glükoositase söömata olekus oli 5,6 kuni 6,9 mmol/l.

#### Lapsed

Pikkuskasvu, kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ja Tanneri skaalale toetuvate sugulise küpsuse sekundaarsete tunnusoonte hinnang piirdub kaheaastase perioodiga rosuvastatiinravi saavatel lastel vanuses 6...17 aastat. 2-aastase uuringu järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1).

52 nädalat rosuvastatiinravi saanud laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnesid kreatiinkinaasi (CK) tõus üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümptomid pärast treeningut või suuremat kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Kaasuvate ravimite mõju rosuvastatiinile

*Transportvalgu inhibiitorid:* rosuvastatiin on teatud transportvalkude substraat, sh maksarakkudesse haaramise transporter OATP1B1 ja vabastamise transporter BCRP. Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos neid transportvalke inhibeerivate ravimitega võib tõsta rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ja riski müopaatia tekkeks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Tsüklosporiin:* samaaegse ravi korral rosuvastatiini ja tsüklosporiiniga olid rosuvastatiini AUC väärtused keskmiselt 7 korda kõrgemad kui tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtused (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad samaaegselt tsüklosporiini (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei mõjutanud tsüklosporiini plasmakontsentratsioone.

*Proteaasi inhibiitorid:* kuigi täpne koostoime mehhanism ei ole teada, võib samaaegne proteaasi inhibiitori kasutamine tugevalt suurendada rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmes farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombinatsiooni samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele tõusid rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, põhinedes oodatavale rosuvastatiini ekspositsiooni tõusule (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Gemfibrosiil ja muud lipiidide sisaldust langetavad ravimid:* samaaegne rosuvastatiini ja gemfibrosiili kasutamine põhjustas rosuvastatiini  $C_{max}$ -i ja AUC kahekordse suurenemise (vt lõik 4.4). Spetsiifiliste koostoime uuringute andmete alusel ei ole oodata olulisi farmakokineetilisi koostoimeid, siiski võivad esineda farmakodünaamilised koostoimed. Gemfibrosiil, fenofibraat, muud fibraadid ja niatsiini lipiide langetavad annused (1 g ööpäevas või rohkem) suurendavad müopaatia riski, kui neid manustatakse samal ajal HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tõenäoliselt seetõttu, et nad võivad üksi manustamisel põhjustada müopaatiaid. 40 mg annus on vastunäidustatud fibraadi samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi tuleb neil patsientidel samuti alustada 5 mg annusega.

*Esetimiib:* 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine põhjustas rosuvastatiini AUC 1,2-kordse tõusu hüperkolesteroleemiaga isikutel (vt tabel 1). Siiski ei saa välistada rosuvastatiini ja esetimiibi vahel farmakodünaamilisi koostoimeid kõrvaltoimete seisukohalt (vt lõik 4.4).

*Antatsiid:* rosuvastatiini manustamine koos alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi suspensiooniga vähendas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 50%. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Selle koostoime kliinilist tähendust ei ole uuritud.

*Erütromütsiin:* samaaegne rosuvastatiini ja erütromütsiini kasutamine põhjustas rosuvastatiini  $AUC_{(0-t)}$  20%-lise ja  $C_{max}$ -i 30%-lise vähenemise. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

*Tsütokroom P450 ensüümid:* *in vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin ei ole tsütokroom P450 isoensüümide inhibiitor ega indutseerija. Lisaks on rosuvastatiin nende isoensüümide jaoks halb substraat. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendusel tekkivaid koostoimeid. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole rosuvastatiini ega flukonasooli (CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor) või ketokonasooli (CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitor) vahel täheldatud.

**Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1):** kui on vaja kasutada rosuvastatiini koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Enne kui kaalutakse nende ravimite kombineerimist ZARANTA<sup>®</sup>ga, on soovitatav lugeda vastavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui oodatav ekspositsiooni tõus (AUC) on ligikaudu kahekordne või enam. Maksimaalne ööpäevane rosuvastatiini annus tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks 40 mg ööpäevast rosuvastatiini annust, mis on võetud teiste ravimite mõjudeta. Nt 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

**Tabel 1. Kaasvalt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), avaldatud kliinilistest uuringutest.**

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75 mg kuni 200 mg 2 korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Regorafeniib 160 mg ööpäevas 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8-kordne ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Velpatasviir 100 mg ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7-kordne ↑
Ombitasviir 25 mg / paritapreviir 150 mg / ritonaviir 100 mg ööpäevas / dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	2,6-kordne ↑
Grasopreviir 200 mg / elbasviir 50 mg ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3-kordne ↑
Glekapreviir 400 mg / pibrentasviir 120 mg ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreel 300 mg algannus, millele järgneb 75 mg 24 tunni pärast	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg 2 korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0.3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silimariin 140 mg 3 korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	20% ↓
Baikaliin 50 mg 3 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓



**Tabel 1. Kaasvalt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), avaldatud kliinilistest uuringutest.**

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
* Andmed, mis on esitatud kui "x-kordne" näitavad lihtsat suhet koosannustamise ja ainult rosuvastatiini vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des näitavad vaid rosuvastatiiniga seotud protsentuaalset erinevust. Kasv on märgitud kui "↑", muutuse puudumine kui "↔", langus kui "↓". **Mitmed koostoime uuringud on läbi viidud erinevate rosuvastatiini annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe.		

#### Rosuvastatiini mõju samaaegselt manustatud ravimitele

*K-vitamiini antagonistid:* nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, võib samal ajal K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin või muu kumariin-antikoagulant) ravitavatel patsientidel ravi alguses rosuvastatiiniga või annuse suurendamisel tekkida Rahvusvahelise Normaliseeritud Suhtarvu (*International Normalised Ratio*, INR) tõus. Ravi katkestamine rosuvastatiiniga või selle annuse vähendamine võib põhjustada INRi langust. Sellistel juhtudel on soovitatav INRi asjakohane jälgimine.

*Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi (HAR):* samaaegne rosuvastatiini ja suukaudse kontratseptiivi kasutamine põhjustas etünüülöstradioli ja norgestreeeli AUC suurenemise vastavalt 26% ning 34% võrra. Seega tuleb suukaudse kontratseptiivi annuste valimisel mõelda suurenenud plasmakontsentratsioonile. Puuduvad farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kes saavad korraga rosuvastatiini ja HARi ning seetõttu ei saa välistada samasugust toimet. Siiski on sellist kombinatsiooni ulatuslikult kasutatud naistel kliinilistes uuringutes ja see oli hästi talutav.

#### *Teised ravimid:*

*Digoksiin:* spetsiifiliste koostoime uuringute andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid digoksiiniga.

*Fusidiinhape:* fusidiinhappe ja rosuvastatiini koostoimeuuringuid ei ole teostatud. Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suureneha müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekke risk. Selle koostoime mehhanism (kas farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks rosuvastatiini ravi katkestada. **Vt ka lõik 4.4.**

#### Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel ei ole teada.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rosuvastatiin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

#### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Et kolesterool ja muud kolesterooli biosünteesi saadused on loote arengu jaoks olulised, on HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise võimalik risk suurem, kui raseduse ajal ravist saadav kasu. Kui patsient rasedust selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi kohe katkestada.

#### Imetamine

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Puuduvad andmed eritumise kohta inimese rinnapiima (vt lõik 4.3).

## Fertiilsus

Loomkatsed näitavad piiratud tõendeid reproduktiivtoksilisuse kohta (vt lõik 5.3).

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski ei ole selle farmakodünaamiliste omaduste alusel tõenäoline, et rosuvastatiin seda võimet mõjutaks. Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib ilmnedada peeringlus.

### 4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini kasutamisel ilmnevad kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas uuringu kõrvaltoimete tõttu vähem kui 4% rosuvastatiiniga ravitud patsientidest.

#### Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Järgnevas tabelis on esitatud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis põhineb kliinilistest uuringutest saadud andmetel ja ulatuslikul turuletulekujärgsel kogemusel. Allpool nimetatud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile.

Kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse alusel vastavalt järgmisele konventsioonile: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest saadud andmetel ja turuletulekujärgse kogemuse alusel

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi <sup>1</sup>				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu Pearinglus			Polüneuropaatia Mälukaotus	Perifeerne neuropaatia Unehäired (sh unetus ja hirmuunenäod)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Kõha Düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus Iiveldus Kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus Hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus Lööve Urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia		Müopaatia (sh müosiit) Rabdomüolüüs Lihase rebend Luupusesarnane ruptuur	Artralgia	Kõõluskahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Ödeem
<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , triglütseriidide tõusnud tase, anamneesis hüpertensioon).					

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, tundub ka kõrvaltoimete sagedus olema annusest sõltuv.

*Renaalsed toimed:* rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud ribatestidega avastatud ja peamiselt tubulaarse päritoluga proteiinuuriast. Uriini valgusisalduse nihkeid puudumisest või jälgedest kuni ++ või rohkem täheldati < 1%-l patsientidest ravi jooksul 10 mg ja 20 mg annusega ning ligikaudu 3%-l patsientidest ravi ajal 40 mg annusega. Väiksem nihe valgu puudumisest või jääkidest kuni +-ni esines 20 mg annuse puhul. Enamikul juhtudest proteiinuuria kaob või väheneb ravi jätkamisel iseenesest. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete ülevaatamine ei ole seni kindlaks teinud põhjuslikku seost proteiinuuria ning ägeda või progresseeruva neeruhaiguse vahel. Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat ja kliiniliste uuringute andmed näitavad, et selle esinemissagedus on väike.

*Toimed skeletilihastele:* toimetest skeletilihastele, st müalgiast, müopaatias (sealhulgas müosiit) ja harva rabdomüolüüsist, on rosuvastatiiniga ravitud patsientidel teatatud kõigi annuste manustamisel ja eriti annuste puhul > 20 mg.

Annusest sõltuvat CK sisalduse suurenemist on täheldatud rosuvastatiini saavatel patsientidel, enamik juhtudest olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad. Kui CK sisaldus on suurenenud (> 5 korda ULN), tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

*Toimed maksale:* nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on annusest sõltuvat transaminaaside sisalduse tõusu täheldatud väiksel arvul rosuvastatiini saavatel patsientidel, enamik juhtudest olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

Mõnede statiinide puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häire.
- Erandlikud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsist, neeru ja maksaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside sisalduse tõus) teatamise sagedus on suurem 40 mg annuse manustamise korral.

### Lapsed

52 nädalat rosuvastatiinravi saanud laste ja noorukite kliinilises uuringus täheldati kreatiinkinaasi tõusu üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümpptomeid pärast kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise puhul spetsiifiline ravi puudub. Sel juhul tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta kasutusele toetavad meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja CK sisaldust. Hemodialüüsist ei ole tõenäoliselt kasu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid,  
ATC-kood: C10AA07

#### Toimemehhanism

Rosuvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne ja konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis konverteerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A kolesterooli eellaseks mevalonaadiks. Rosuvastatiini peamine toimimiskoht on maks, kolesteroolisisaldust vähendav sihtorgan.

Rosuvastatiin suurendab maksa LDL-retseptorite arvu raku pinnal, mis soodustab LDLi haaramist ja katabolismi, inhibeerib VLDL-sünteesi maksas ja vähendab sellega VLDLi ja LDLi osakeste koguarvu.

#### Farmakodünaamilised omadused

Rosuvastatiin langetab tõusnud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning tõstab HDL-kolesterooli sisaldust. See langetab ka ApoB, mitte-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG sisaldust ja tõstab ApoA-I sisaldust (vt allolevat tabelit). Rosuvastatiin vähendab ka LDL-C/HDL-C, üld-C/HDL-C ja mitte-HDL-C/HDL-C ning ApoB/ApoA-I suhteid.

Vastus annusele primaarse hüperkolesteroleemiaga (tüübid Iia ja Iib) patsientidel (kohandatud keskmine protsentuaalne muutus võrreldes esialgse väärtusega).

Annus	N	LDL-C	Üld-C	HDL-C	TG	mitte-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Platseebo	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

Ravitoime saavutatakse 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest ravivastusest saavutatakse 2 nädala jooksul. Maksimaalne ravivastus saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja pärast seda hoitakse seda samal tasemel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel, kellel esineb hüpertriglütserideemia või mitte (sõltumata rassist, soost või vanusest) ja eripopulatsioonides, näiteks suhkurtõve või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

III faasi kliiniliste uuringute summaarsete andmete alusel on näidatud, et rosuvastatiin on tõhus enamiku Iia ja Iib tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientide (keskmine esialgne LDL-C ligikaudu 4,8 mmol/l) raviks kuni Euroopa Ateroskleroosi Ühing (EAS; 1998) heakskiidetud sihtväärtuste

saavutamiseni; ligikaudu 80% patsientidest, keda raviti 10 mg annusega, saavutasid EASi sihid LDL-C sisalduse osas ( $< 3$  mmol/l).

Ühes suures uuringus said 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg forsseeritud tiitrimise režiimis. Kõik annused näitasid soodsat toimet lipiidide parameetritele ja ravi eesmärgiks seatud väärtuste saavutamiseni. Tiitrimise järel ööpäevase annuseni 40 mg (12 ravinädalat) vähenes LDL-C 53% võrra. 33% patsientidest saavutasid Euroopa Ateroskleroosi Ühingu määratud LDL-C eesmärksisalduse ( $< 3$  mmol/l).

Avatud uuringus hinnati 42 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendi (sealhulgas 8 last) ravivastust forsseeritud tiitrimisega rosuvastatiini annusele 20...40 mg. Üldpopulatsioonis oli keskmine LDL-C vähenemine 22%.

Kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsientidega on näidatud, et rosuvastatiinil on aditiivne tõhusus triglütseriidide taseme langetamisel, kui seda kasutada kombinatsioonis fenofibraadiga, ja HDL-C tasemete tõstmisel, kui seda kasutada kombinatsioonis niatsiiniga (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuselises, topeltpimedas ja platseebokontrollitud kliinilises uuringus (METEOR) randomiseeriti 984 patsienti vanuses 45...70 aastat saama üks kord ööpäevas 40 mg rosuvastatiini või platseebot kahe aasta jooksul. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel esines südame koronaartõve väike risk (määratletud kui Framinghami risk  $< 10\%$  10 aasta jooksul) ja keskmine LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), kuid oli subkliiniline ateroskleroos (avastatud unearteri intima-meedia paksuse CIMT alusel). Rosuvastatiin aeglustas, võrreldes platseeboga, oluliselt unearteri 12 kohas maksimaalse CIMT progresseerumist  $-0,0145$  mm võrra aastas [95% usaldusintervall  $-0,0196, -0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ]. Muutus võrreldes esialgsega oli  $-0,0014$  mm aastas [ $-0,12\%$  aastas (ebaoluline)] rosuvastatiini puhul võrreldes progresseerumisega  $+0,0131$  mm aastas [ $1,12\%$ /aastas ( $p < 0,0001$ )] platseebo puhul. Seni ei ole näidatud otsest seost CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähenemise vahel. Uuringus METEOR vaadeldud populatsioon on koronaartõve vähese riskiga ega esinda rosuvastatiini 40 mg annuse sihtpopulatsiooni. 40 mg annust võib määrata ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kellel esineb suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

Uuring "*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*" ("Põhjendus statiinide kasutamiseks esimeses ennetuses"): Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini toimet tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemisele 17802 mehel ( $\geq 50$ -aastased) ja naisel ( $\geq 60$ -aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti platseeborühma ( $n=8901$ ) või rosuvastatiinirühma (20 mg üks kord ööpäevas;  $n=8901$ ) ning neid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

LDL-kolesterooli kontsentratsioon vähenes rosuvastatiinirühmas platseeboga võrreldes 45% ( $p < 0,001$ ).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses  $>20\%$ ; 1558 patsienti) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine ( $p=0,028$ ) rosuvastatiinirühmas võrreldes platseeborühmaga.

Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsientaasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ( $p=0,193$ ).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framinghami riski lähteväärtus  $\geq 5\%$ , mida on ekstrapoleeritud hõlmamaks üle 65-aastaseid; kokku 9302 patsienti) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine ( $p=0,0003$ ) rosuvastatiinirühmas võrreldes platseeborühmaga.

Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsientaasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ( $p=0,076$ ).

JUPITER-uuringus katkestas uuringuravimi võtmise kõrvaltoime tõttu 6,6% rosuvastatiini- ja 6,2% platseeborühma patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni olid: müalgia (0,3% rosuvastatiini ja 0,2% platseeborühmas), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiini ja 0,02% platseeborühmas) ja lööve (0,02% rosuvastatiini ja 0,03% platseeborühmas). Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks, mida rosuvastatiinirühmas ilmnis vähemalt sama palju või rohkem kui platseeborühmas, olid kuseteede infektsioon (8,7% rosuvastatiini ja 8,6% platseeborühmas), nasofarüngiit (7,6% rosuvastatiini ja 7,2% platseeborühmas), seljavalu (7,6% rosuvastatiini ja 6,9% platseeborühmas) ja lihavalu (7,6% rosuvastatiini ja 6,6% platseeborühmas).

### Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus ( $n=176$ , 97 noormeest ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane avatud rühmadega rosuvastatiini annuse tiitrimisfaas, said 10...17-aastased heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid ( $n=173$ , Tanneri skaala II...V, 96 noormeest ja 77 tütarlast, kellel on esimesest

menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) 12 nädala jooksul iga päev 5, 10 või 20 mg rosuvastatiini või platseebot ning seejärel 40 nädala jooksul rosuvastatiini. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest 10...13-aastased ning ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt II, III, IV ja V Tanneri staadiumis.

5 mg, 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini annuse kasutamisel langes LDL-C vastavalt 38,3%, 44,6% ja 50,0%, võrreldes 0,7% platseeborühmas.

40. nädala lõpuks oli avatud rühmadega faasis, milles tiitriti maksimaalselt annuseni 20 mg üks kord ööpäevas, 70 patsienti 173-st (40,5%) saavutanud eesmärgiks olnud LDL-C taseme alla 2,8 mmol/l.

52. uuringunädala järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsemisele (vt 4.4). Käesolevas uuringus (n=176) ei vaadeldud harvaesinevaid kõrvaltoimeid.

Rosuvastatiini uuriti ka 2-aastases avatud tiitrimisuuringus, millesse oli kaasatud 198 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...17-aastast last (88 meessoost ja 110 naissoost, Tanneri skaala <II...V). Kõikidel patsientidel oli algannuseks 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. 6...9-aastastel patsientidel (n=64) võidi annust tiitrida maksimaalselt 10 mg- ni üks kord ööpäevas ning 10..17-aastastel patsientidel (N=134) maksimaalselt 20 mg-ni üks kord ööpäevas.

Pärast 24-kuulist ravi rosuvastatiiniga oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega -43% (algväärtus: 236 mg/dl, 24-kuu järgselt: 133 mg/dl). Igas vanuserühmas oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega järgmine: 6...10-aastased -43% (algväärtus: 234 mg/dl, 24-kuu järgselt: 124 mg/dl); 10...14-aastased -45% (algväärtus: 234 mg/dl, 24-kuu järgselt: 124 mg/dl) ja 14...18-aastased -35% (algväärtus: 241 mg/dl, 24-kuu järgselt: 153 mg/dl).

Rosuvastatiini 5 mg, 10 mg ja 20 mg annustega saavutati samuti statistiliselt oluline muutus võrreldes algväärtusega järgmistes sekundaarsetes lipiidide ja lipoproteiinide näitajates: HDL-C, TC, mitte-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, mitte-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Need muutused näitavad otseselt paranenud lipiidvastust, mis püsisid üle 2 aasta.

Pärast 24-kuulist ravi ei täheldatud toimet kasvule, kehakaalule, KMI-le ega seksuaalsele küpsusele (vt lõik 4.4).

Rosuvastatiini uuriti randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises ristlõikelises uuringus, mille käigus manustati 14-le homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsele ja noorukile (vanuses 6...17 aastat) 20 mg rosuvastatiini ööpäevas või platseebot. Uuring hõlmas aktiivset 4-nädalast dieediga alustatud sissejuhatuse faasi, mille käigus raviti patsiente 10 mg rosuvastatiiniga, ristlõikelist faasi, mis koosnes 6-nädalasest raviperioodist 20 mg rosuvastatiiniga ning millele eelnes või järgnes 6-nädalane platseeboga ravimise periood ning lõpuks 12-nädalane säilitusfaas, mille käigus raviti kõiki patsiente 20 mg rosuvastatiiniga. Patsientidel, kes sisenesid uuringusse saades esetimiib-ravi või afereesi, jätkasid seda ravi kogu uuringu ajal.

Pärast 6-nädalast ravi 20 mg rosuvastatiiniga *versus* platseebo, täheldati statistiliselt olulist ( $p=0,005$ ) LDL-C langust (22,3%, 85,4 mg/dl või 2,2 mmol/l). Statistiliselt olulist langust täheldati üldkolesterooli (20,1%,  $p=0,003$ ), mitte-HDL-C (22,9%,  $P=0,003$ ) ja ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ) näitajates. Samuti täheldati pärast 6-nädalast ravi 20 mg rosuvastatiiniga *versus* platseebo langust järgmistes näitajates: TG, LDL-C/HDL-C, üld-C/HDL-C, mitte-HDL-C/HDL-C ja ApoB/ApoA-1. Pärast 6-nädalast ravi 20 mg rosuvastatiiniga, millele järgnes 6-nädalane ravi platseeboga, säilitati LDL-C langus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel 12-nädalase säilitusravi jooksul. Pärast 6-nädalast ravi ülestiitritud annusega 40 mg, esines ühel patsiendil täiendav langus järgmistes näitajates: LDL-C (8%), üld-C (6,7%) ja mitte-HDL-C (7,4%). Pärast pikendatud avatud ravi 9-l nendest patsientidest annusega 20 mg rosuvastatiini kuni 90 nädala jooksul, säilis LDL-C langus vahemikus -12.1% kuni -21.3%.

7-l hinnatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel ja noorukil (vanuses 8...17

aastat), kes osalesid sunnitud tiitrimisega avatud uuringus (vt eespool), oli LDL-C (21%), üld-C (19,2%) ja mitte-HDL-C (21%) protsentuaalne langus algväärtusest pärast 6-nädalast ravi 20 mg rosuvastatiiniga sama, mida täheldati eelmainitud uuringus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rosuvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja primaarse kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maksimaalne rosuvastatiini plasmakontsentratsioon saavutatakse pärast suukaudset manustamist ligikaudu 5 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

### Jaotumine

Rosuvastatiin omastatakse ulatuslikult maksas, mis on kolesterooli sünteesi ja LDL-C peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Ligikaudu 90% rosuvastatiinist seondub plasmavalkude, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Rosuvastatiin metaboliseerub piiratud ulatuses (ligikaudu 10%). Inimese hepatotsüüte kasutavad *in vitro* metabolismi uuringud viitavad sellele, et rosuvastatiin on halb substraat tsütokroom P450 põhisele ainevahetusele. CYP2C9 oli peamine osalev isoensüüm, 2C19, 3A4 ja 2D6 osalesid väiksemal määral. Peamisteks identifitseeritud metaboliitideks on N-desmetüül- ja laktoonmetaboliidid. N-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 50% vähem aktiivne kui rosuvastatiin, samas laktoonvormi peetakse kliiniliselt inaktiivseks. Rosuvastatiin moodustab enam kui 90% tsirkuleeriva HMG-CoA reduktaasi inhibiitori aktiivsusest.

### Eritumine

Ligikaudu 90% rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul väljaheitega (koosnedes imendunud ja imendumata toimeainest) ja ülejäänud eritub uriiniga. Ligikaudu 5% eritub muutumatult uriiniga. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene suuremate annuste korral. Plasma kliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 liitrit tunnis (variatsioonitegur 21,7%). Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, hõlmab rosuvastatiini haaramine maksa poolt membraanitransporterit OATP-C. See transporter on oluline rosuvastatiini hepaatilises elimineerimises.

### Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. Korduvate ööpäevaste annuste manustamise järel puuduvad muutused farmakokineetilistes parameetrites.

### Eripopulatsioonid

*Vanus ja sugu:* Vanus või sugu ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral rosuvastatiini farmakokineetikat täiskasvanutel. Imendumine heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel näib olevat sarnane või madalam võrreldes düslipideemiaga täiskasvanutega (vt allpool „Lapsed“).

*Rass:* Farmakokineetika uuringud näitavad ligikaudu kahekordset keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i suurenemist aasia päritolu isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaaslastega; aasia päritolu indialastel esineb ligikaudu 1,3-kordne keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i suurenemine. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi europiidsete ja negroidsete rühmade vahel.

*Neerupuudulikkus:* Erineva neerukahjustuse astmega patsientide uuringus ei olnud kergel kuni keskmise raskusega haigusel mingit mõju rosuvastatiini ega N-desmetüülmetaboliidi

plasmakontsentratsioonile. Raske neerukahjustusega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) patsientidel esines kolmekordne plasmakontsentratsiooni suurenemine ja üheksakordne N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsiooni suurenemine võrreldes tervete vabatahtlikega. Rosuvastatiini tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid olid hemodialüüsi saavatel patsientidel ligikaudu 50% suuremad kui tervetel vabatahtlikel.

*Maksapuudulikkus:* Erineva maksakahjustuse astmega patsientide uuringus ei esinenud tõendeid rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemise kohta patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 7 või vähem. Siiski kahel patsiendil, kelle Child-Pugh' skoorid olid 8 ja 9, esines süsteemse ekspositsiooni vähemalt kahekordne suurenemine võrreldes patsientidega, kelle Child-Pugh' skoor oli väiksem. Puudub kogemus patsientidega, kelle Child-Pugh' skoor on üle 9.

*Geneetilised polümorfismid:* HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasmakontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. See spetsiifiline genotüüp ei ole kliinilises praktikas kindlaks tehtud, kuid patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

*Lapsed:* Kahe farmakokineetilise uuringu käigus rosuvastatiiniga (manustatud tablettidena) 10...17-aastastel või 6...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel (kokku 214 patsienti) leiti, et plasmatasemed olid samad või madalamad võrreldes täiskasvanud patsientide plasmatasemetega. Rosuvastatiini plasmatasemed olid ennustatavad, arvestades annust ja aega 2-aastase perioodi jooksul.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele raviannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmnisid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiini farmakoloogilisest toimest põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel ning vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks täheldati ahvidel ja koertel rosuvastatiini suurte annuste manustamisel testikulaarset toksilisust. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisena annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovitatavaid terapeutilisi annuseid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Tableti sisu:*

Magneesiumstearaat,  
Mikrokristalliline tselluloos (tüüp 12)  
Magneesiumhüdroksiid  
Krospovidoon (tüüp A)  
Laktoosmonohüdraat

*Tableti kate:*

Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk  
Polüvinüülalkohol



## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on pakendatud külmblistrisse (PA/Alu/PVC//Alu), mis sisaldab 28, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti ühes pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 669110

20 mg: 669210

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

## **10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2019