

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROSUCARD 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
ROSUCARD 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ROSUCARD 10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10,4 mg rosuvastatiinkaltsiumi, mis vastab 10 mg rosuvastatiinile.
ROSUCARD 20 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20,8 mg rosuvastatiinkaltsiumi, mis vastab 20 mg rosuvastatiinile

INN: *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat ja naatrium.

ROSUCARD 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 60 mg laktoosmonohüdraati ja 0,1296 mg naatriumi.

ROSUCARD 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 120 mg laktoosmonohüdraati ja 0,2592 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

ROSUCARD 10 mg: heleroosad, õhukese polümeerikattega, ovaalsed, kaksikkumerad poolitusjoonega tabletid, pikkusega ligikaudu 8,8 mm ja laiussega ligikaudu 4,5 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

ROSUCARD 20 mg: roosad, õhukese polümeerikattega, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, pikkusega ligikaudu 11,1 mm ja laiussega ligikaudu 5,6 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 määrata kolesteroolitaset langetav dieet, mis peab jätkuma ka ravi ajal. Ravimi annus tuleks valida individuaalselt, sõltuvalt ravi eesmärgist ja patsiendi vastusest, võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid.

Annustamine

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitav suukaudne algannus on 5 mg või 10 mg üks kord päevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. 5 mg annuse manustamiseks võib poolitada 10 mg tableti poolitusjoone abil.

Algannust valides tuleks arvesse võtta iga patsiendi kolesterooli taset ja patsiendi võimalikku edasist kardiovaskulaarset riski ning potentsiaalset riski kõrvalnähtude tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Vajadusel võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annusetaseme võrra (vt lõik 5.1). Kuna kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on võrreldes väiksemate annuste kasutamisega suurem (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg vaid patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellel annusest 20 mg ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks. Sellisel juhul on vajalik patsientide jälgimine võimalike kõrvaltoimete varajaseks avastamiseks (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine eriarsti poolt.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise uuringus kasutati annust 20 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed

Ravi lastel viivad läbi ainult spetsialistid.

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

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel ja noorukitel on tavapärane algannus 5 mg ööpäevas.

- Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 6...9-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5 kuni 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Suuremate kui 10 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.
- Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 10...17-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5 kuni 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Suuremate kui 20 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.

Annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt pediatriliste patsientide ravivastusele ja –taluvusele, nagu soovitatud pediatrilistes ravisoovitustes (vt lõik 4.4). Enne ravi algust rosuvastatiiniga tuleb lastel ja noorukitel alustada standardset kolesteroolivaest dieeti, mis peab jätkuma ka ravi ajal rosuvastatiiniga.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Homosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 6...17-aastastel lastel on soovitatav maksimaalne annus 20 mg üks kord ööpäevas.

Soovitatav on algannus 5...10 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt vanusest, kehakaalust ja varasemast statiinide kasutamisest. Tiitrimist maksimaalse 20 mg annuseni üks kord ööpäevas tuleb läbi viia vastavalt laste individuaalsele ravivastusele ja taluvusele, nagu soovitatud laste ravisoovitustes (vt lõik 4.4). Enne ravi algust rosuvastatiiniga tuleb lastele ja noorukitele määrata kolesteroolivaene dieet, mis peab jätkuma ravi ajal rosuvastatiiniga. Lastepuhul on 20 mg annusest erinevate rosuvastatiini annuste kasutamise kogemus piiratud.

40 mg tablett ei sobi kasutamiseks lastel.

Alla 6-aastased lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei ole rosuvastatiini soovitatav kasutada alla 6-aastaste laste ravis.

Eakad

Üle 70-aastastele patsientidele on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Teisi annuse kohaldamisi ei ole vaja teha.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik. Soovituslik algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens <60 ml/min) on 5 mg. 40 mg annus on vastunäidustatud mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel on rosuvastatiini mistahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustus

Rosuvastatiini biosaadavuse tõusu ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kellel Child-Pugh skaala järgi oli 7 punkti ja vähem. Kuid biosaadavuse tõusu täheldati patsientidel, kellel vastav punktide arv oli 8 ja 9 (vt lõik 5.2). Neil tuleks ravi määramisel arvesse võtta ka neerutalitluse seisundit (vt lõik 4.4). Seni puuduvad kogemused patsientidega, kellel on Child-Pugh skaala abil hinnatuna rohkem kui 9 punkti. Rosuvastatiin on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Rass

Ravimi süsteemse biosaadavuse tõusu on täheldatud aasia päritoluga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovituslik algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on nende patsientidele vastunäidustatud.

Geneetiline polümorfism

Teatud tüüpi geneetilised polümorfismid tekitavad teadaolevalt rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemise (vt lõik 5.2). Teadaolevalt sellist tüüpi polümorfismidega patsientidele soovitatakse rosuvastatiini väiksemaid ööpäevaseid annuseid.

Müopaatiale disponeeritud patsiendid

Patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatiate tekkeks, on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4). 40 mg annus on vastunäidustatud mõnele antud grupi patsientidele (vt lõik 4.3).

Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt. OATP1B1 ja BCRP). Risk müopaatiale (sealhulgas rabdomüolüüs) tõuseb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis suurendavad rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoime tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, k.a ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid, vajadusel ka rosuvastatiin-ravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda kaasuvast ravist tulenevat kasu ja riski ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Rosucard'i võib manustada igal kellaajal, kas koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Rosuvastatiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- äge maksahaigus, k.a seletamatu püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse vähenemine tõus ning tõus üle 3 korra, võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne ravi tsüklosporiiniga;
- raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

40 mg annus on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinevad soodustavad tegurid müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Soodustavate tegurite hulka kuuluvad:

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min);
- hüpoteireoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholisõltuvus;
- ravimi plasmakontsentratsiooni tõstvad tegurid;
- aasia päritoluga patsiendid;
- samaaegne fibraatide kasutamine (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Enamikel juhtudel on see mööduv, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletuleku järgselt on tõsisest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem. Patsientidel, kelle ööpäevaseks annuseks on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg, on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Rabdomüolüüsi üksikutest juhtudest on teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nende preparaatide kombineeritud kasutamisega tuleb olla ettevaatlik, kuna välistada ei saa farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5).

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on turuletuleku järgselt rosuvastatiini kasutamisega seotud rabdomüolüüsi teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

Kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse määramine vereseerumis

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi aktiivsust vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, millega võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui enne ravi alustamist rosuvastatiiniga on CK väärtus tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle 5 korra, tuleb analüüsi korrata 5...7 päeva pärast. Kui ka kordusanalüüsis on väärtus normi ülemise piiriga võrreldes üle 5 korra tõusnud, siis ravi alustada ei tohi.

Enne ravi

Rosuvastatiini, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, võib määrata vaid suure ettevaatusega müopaatia/rabdomüolüüsi tekke eelsoodumusega patsientidele. Eelsoodumuseks loetakse:

- neerukahjustus,
- hüpötüreoidism,
- pärilik lihasshaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis,
- HMG CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis,
- alkoholisõltuvus,
- vanus üle 70 eluaasta,
- olukorrad, kus võib ilmneda ravimi plasmakontsentratsiooni tõus (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2),
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nendel patsientidel tuleb ravi alustamist kaaludes võrrelda ravist tingitud võimalikke ohte ja oodatavat kasu. Soovitav on patsientide seisundi rutiinne jälgimine. Kui CK väärtus on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle 5 korra, siis ravi ei tohi alustada.

Ravi ajal

Patsiendid peaksid arsti koheselt teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil tuleks määrata CK aktiivsus veres.

Ravi rosuvastatiiniga tuleks katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on tugevad või põhjustavad igapäevaseid vaevusi (isegi kui CK <5 korra üle normi ülemise piiri). Nähtude kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige madalamas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Asümptomaatilistel patsientidel ei ole pidev CK taseme jälgimine vajalik. Ravi ajal ja pärast ravi sateinide, sh rosuvastatiiniga on väga harva kirjeldatud üksikuid immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhtumeid (IVNM), IVNM-d iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning CK taseme tõus, mis hoolimata statiin-ravi katkestamisest püsib.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnunud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos tsüklosporiini, fibraatide, sh gemfibrosiiliga, nikotiinhappe, asooli tüüpi fungitsiidide ja makroliidantibiootikumidega.

Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb oht müopaatia tekkeks, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Enne rosuvastatiini kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt võrrelda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadavat kasu ja selliste kombinatsioonide võimalikke kõrvaltoimeid. Samaaegselt fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud manustamine annuses 40 mg (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosucard'i ei tohi manustada samaaegselt koos fusidiinhappe süsteemsete vormidega või 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappega ravi lõpetamist. Patsientidel, kellele süsteemse fusidiinhappe kasutamist peetakse eluliselt vajalikuks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappega ravi ajaks. Samaaegselt fusidiinhapet ja statiine saavate patsientide hulgas on esinenud rabdomüolüüsi (sh surmajuhtumid) (vt lõik 4.5). Patsiendid peavad pöörduma kohe arsti poole, kui neil tekivad lihaskrampid, valu või helluse sümptomid. Statiinravi võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust. Kui erandjuhtudel on vajalik pikemaegne süsteemne fusidiinhappega ravi, nt raskete infektsioonide ravimiseks, tuleb Rosucard'i ja fusidiinhappe samaaegset manustamist kaaluda ainult igal üksikjuhul eraldi ja hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Rosuvastatiini kasutamine tuleb ajutiselt peatada kõigil patsientidel, kellel on tõsine äge seisund, mis võib viidata müopaatiale või mis võiks kuidagi soodustada rabdomüolüüsijärgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krampid).

Toime maksale

Nagu teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleks rosuvastatiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist rosuvastatiiniga on soovitatav määrata transaminaaside aktiivsus veres. Kui transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle 3 korra, tuleb rosuvastatiini annust vähendada või selle manustamine lõpetada. Turuletuleku järgselt on maksaga seotud rasketest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem.

Hüpertüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleks enne rosuvastatiini kasutamise alustamist allutada põhihaigus ravile.

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud biosaadavuse tõusu aasia päritoluga patsientidel võrreldes kaukaasia päritoluga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Proteaasi inhibiitorid

Rosuvastatiini ja erinevaid proteaasi inhibiitoreid kombinatsiooni ritonaviiriga samaaegselt kasutataval isikul on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasmakontsentratsioone. Tuleb kaaluda saadavat kasu rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest ja ohtu rosuvastatiini plasmakontsentratsioonide tõusule proteaasi inhibiitoreid kasutataval HIV patsientidel kui ravi rosuvastatiiniga alustatakse ja annust tiitritakse. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui rosuvastatiini annust on korrigeeritud (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajaliselt, on üksikjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Iseloomulike tunnuste hulka kuuluvad düspnoe, ebaproduktiivne köha ja üldine enesetunde halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil võib olla tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi katkestada.

Diabeet

On mõningaid viiteid, et statiinid kui ravimrühm võivad suurendada vere glükoosisisaldust ja mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel võib tekkida hüperglükeemia, juhul kui ka tavapärane diabeedikontroll on adekvaatne. See risk kaalub siiski üles statiinide poolt tekitatava vaskulaarse riski vähenemise ega ole seetõttu statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskiga patsiente (glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², triglütseriidide sisalduse tõus, hüpertensioon) tuleb nii kliiniliselt kui biokeemiliselt jälgida vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhistele. JUPITER-uuringus oli suhkurtõve teatatud üldine sagedus 2,8% rosuvastatiini rühmas ja 2,3% platseebo rühmas, peamiselt patsientidel, kelle vere glükoositase tühja kõhuga on 5,6...6,9 mmol/l.

Lapsed

Lineaarse kasvu (pikkus), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ja seksuaalse küpsuse sekundaarsete tunnuste hinnang Tanneri staadiumis 6...17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel piirdub kaheaastase perioodiga. Pärast kaheaastast uuringut ei täheldatud toimeid kasvule, kehakaalule, KMI-le või seksuaalsele küpsemisele (vt lõik 5.1).

52 nädalat rosuvastatiiniga ravi saavate laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnedid kreatiinkinaasi (CK) tõus üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümptomid pärast kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8).

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt manustatud ravimite toime rosuvastatiinile

Transportvalkude inhibiitorid

Rosuvastatiin on teatud transportvalkude (sh maksa sisenemise transportvalk OATP1B1 ja intratsellulaarsest ruumist ekstratsellulaarsesse ruumi toimuva transpordi (*efflux*) eest vastutav BCRP) substraat. Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos neid transportvalke inhibeerivate ravimitega võib anda tulemuseks rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ja müopaatia riski tõusu (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5, tabel 1).

Tsüklosporiin

Rosuvastatiini koosmanustamisel tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala ligi 7 korda võrreldes tervetel vabatahtlikel sama annuse manustamisel saavutatud tulemusega (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud patsientidele, kes samaaegselt kasutavad tsüklosporiini (vt lõik 4.3). Koosmanustamine ei põhjustanud muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

Proteaasi inhibiitorid

Samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata (vt tabel 1). Näiteks ilmned ühes farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviir/100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele tõusis rosuvastatiini AUC ligikaudu kolm ning C_{max} seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombineerimist võib kaaluda pärast rosuvastatiini annuse

korrigeerimise hoolikat kaalumist, mis lähtub rosuvastatiini eeldatavast ekspositsiooni tõusust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5, tabel 1).

Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid

Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegse manustamise tulemusel suurenes rosuvastatiini C_{max} ja AUC 2 korda (vt lõik 4.4). Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole fenofibraadiga koosmanustamisel põhjust eeldada oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmned. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses (≥ 1 g ööpäevas) manustatud niatsiini (e nikotiinhape) kasutamisel samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb müopaatia tekkeoht. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võime põhjustada müopaatia ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peaksid alustama ravi algannusega 5 mg.

Esetimiib

10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegsel kasutamisel esines hüperkolesteroleemiaga isikutel rosuvastatiini 1,2-kordne AUC väärtuse tõus (vt tabel 1). Farmakodünaamilist koostoimet ning sellega seotud kõrvaltoimeid rosuvastatiini ja esetimiibi vahel ei saa välistada (vt lõik 4.4).

Antatsiidid

Rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdrosiidi sisaldavate antatsiidsete suspensioonidega põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50%. Samas nõrgenes see toime, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin

Rosuvastatiini koosmanustamisel erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala AUC 20% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Tsütokroom P450 ensüümid

In vitro ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Pealegi on rosuvastatiin nendele isoensüümidele halb substraat. Seetõttu ei ole tsütokroom P450 vahendatud metabolismi kaudu tekkivaid koostoimeid oodata. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

Koostoimed, mille tõttu on vaja muuta rosuvastatiini annust (vt ka tabel 1)

Kui rosuvastatiini on vajab manustada koos teadaolevalt rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendavate ravimitega, tuleb rosuvastatiini annust muuta. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasmakontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb muuta, et rosuvastatiini eeldatav plasmakontsentratsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg päevaannust (ilma kaasuva ravita). Näiteks võib kasutada 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini ritonaviiri/atasanaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

Tabel 1. Kaasuvalt manustatud ravimite toime rosuvastatiini plasmakontsentratsioonile (AUC; alanevas järjekorras); andmed avaldatud artiklitest

| Koostoimet omava ravimi annus | Rosuvastatiini annus | Rosuvastatiini AUC muutus* |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| Tsüklosporiin, 75 kuni 200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud | 10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva | 7,1-kordne ↑ |
| Regorafeniib, 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva | 5 mg, üksikannus | 3,8-kordne ↑ |
| Atasnaviir 300 mg/ritonaviir 10 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva | 10 mg, üksikannus | 3,1-kordne ↑ |
| Velpatasviir, 100 mg üks kord ööpäevas | 10 mg, üksikannus | 2,7-kordne ↑ |
| Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva | 5 mg, üksikannus | 2,6-kordne ↑ |
| Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva | 10 mg, üksikannus | 2,3-kordne ↑ |
| Gletsapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 2,2-kordne ↑ |
| Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva | 20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 2,1-kordne ↑ |
| Klopidogreel 300 mg algannus, mille järgselt 75 mg 24 t järel | 20 mg, üksikannus | 2-kordne ↑ |
| Gemfibrosiil, 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | 1,9-kordne ↑ |
| Eltrombopaag, 75 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, üksikannus | 1,6-kordne ↑ |
| Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 1,5-kordne ↑ |
| Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva | 10 mg, üksikannus | 1,4-kordne ↑ |
| Dronedaron, 400 mg kaks korda ööpäevas | ei ole saadaval | 1,4-kordne ↑ |
| Itrakonasool, 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, üksikannus | 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 kaks korda ööpäevas, 8 päeva | 10 mg, üksikannus | ↔ |
| Aleglitazar, 0,3 mg, 7 päeva | 40 mg, 7 päeva | ↔ |
| Silümarin, 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, üksikannus | ↔ |
| Fenofibraat, 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva | 10 mg, 7 päeva | ↔ |
| Rifampiin, 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 20 mg, üksikannus | ↔ |
| Ketokonasool, 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | ↔ |
| Flukonasool, 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva | 80 mg, üksikannus | ↔ |
| Erütromütsiin, 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | 20% ↓ |
| Baikaliin, 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva | 20 mg, üksikannus | 47% ↓ |

* x-kordse muutusena toodud väärtused esitavad suhet vastavate väärtuste vahel koosmanustamisel ja rosuvastatiini monoteeraapia korral. % toodud väärtused esitavad protsentuaalset erinevust vastavast väärtusest rosuvastatiini monoteeraapia korral.

Tõus on märgitud kui “↑”, muutuseta kui “↔”, langus kui “↓”.

**Erinevad koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisemad muutused.

Rosuvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

K-vitamiini antagonistid

K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muu kumariini antikoagulant) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Rosuvastatiini ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR väärtuste jälgimine kliiniliselt otstarbeka perioodi vältel.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi

Rosuvastatiini kasutamisel samaaegselt suu kaudu manustatavate kontratseptiividega suurenes etinüülöstradioli ja norgestreeli plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu võib eeldada samasugust toimet. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samaaegselt kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid

Digoksiin

Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole põhjust eeldada digoksiiniga koosmanustamisel kliiniliselt oluliste koostoimete teket.

Fusidiinhape

Rosuvastatiini ja fusidiinhappega ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Süsteemselt manustatava fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel võib suurened müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekke risk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on seni teadmata. Sellist kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned letaalsed juhud).

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

Lapsed

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rosuvastatiin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid meetmeid.

Kuna kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on vältimatult vajalikud loote arenguks, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed ei viidanud rosuvastatiini kahjulikule toimele reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi viivitamatult lõpetada.

Rosuvastatiin imendub rottidel piima. Rosuvastatiini imendumise kohta inimese rinnapiima andmed puuduvad (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid selgitamaks ravimi mõju autojuhtimisele ja seadmete käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kuid tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, on põhjust eeldada, et rosuvastatiini poolt põhjustatud muutused on vähetõenäolised. Tuleks silmas pidada, et rosuvastatiini kasutamise ajal võib ilmneda pearinglus, millega tuleks autojuhtimisel või seadmete käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini kasutamisel ilmnenu kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas rosuvastatiini kõrvaltoimete tõttu uuringu alla 4% uuritavatest.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tuginedes kliiniliste uuringute tulemustele ja ulatuslikele turuletulekujärgsetele kogemusele, on alljärgnevas tabelis toodud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil. Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside (*system organ class*, SOC) järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedust on klassifitseeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Tabel 2. Kõrvaltoimed vastavalt kliiniliste uuringute andmetele ja turuletulekujärgsele kogemusele

| MedDRA organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoime |
|--|----------------|--|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Harv | Trombotsütopeenia |
| Endokriinsüsteemi häired | Sage | Suhkurtõbi ¹ |
| Immuunsüsteemi häired | Harv | Ülitundlikkusreaktsioonid, k.a angioödeem |
| Psühhiaatrilised häired | Teadmata | Depressioon |
| Närvisüsteemi häired | Sage | Peavalu Pearinglus |
| | Väga harv | Polüneuropaatia Mälu kaotus |
| | Teadmata | Perifeerne neuropaatia Unehäired (sh unetus ja luupainajad) |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Teadmata | Kõha Hingeldus |
| Seedetrakti häired | Sage | Kõhukinnisus Iiveldus Kõhuvalu |
| | Harv | Pankreatiit |
| | Teadmata | Diarröa |
| Maksa ja sapiteede häired | Harv | Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine |
| | Väga harv | Ikterus Hepatiit |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Aeg-ajalt | Pruuritus Nahalööve Urtikaaria |
| | Teadmata | Stevensi-Johnsoni sündroom |

| | | |
|---|-----------|---|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Sage | Müalgia |
| | Harv | Müopaatia (sh müosiit) Rabdomüolüüs Luupuselaadne sündroom Liharebend |
| | Väga harv | Artralgia |
| | Teadmata | Immuun-vahendatud nekrotiseeruv müopaatia Kõõluste kahjustused, mis mõnikord komplitseeruvad rebendiks |
| Neerude ja kuseteede häired | Väga harv | Hematuuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Väga harv | Günekomastia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Sage | Asteenia |
| | Teadmata | Tursed |

¹ Esinemissagedus sõltub riskifaktorite olemasolust või nende puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², triglütseriidide sisalduse tõus, anamneesis hüpertensioon).

Nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on rosuvastatiini kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus annusest sõltuv.

Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgusisalduse muutus uriinis (negatiivsest/jälgedest positiivseks: ++ või enam) esines 10 ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel üle 1% patsientidest ja 40 mg kasutajatest ligikaudu 3%. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg sagesel määral nihe negatiivsest leiuks positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseeneslikult ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletuleku järgse kogemuse andmetest lähtub, et proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt on selle sagedus madal.

Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgiaid, müopaatiaid (kaasa arvatud müosiit) ja harva rabdomüolüüsi ilma või koos neerupuudulikkusega. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleks katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (üle 5 korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toime maksale

Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel hulgal rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest

- seksuaalfunktsiooni langus;

- üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4)

Rabdomüolüüsist ja tõsistest neerudega ja maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus on 40 mg annuse kasutamisel suurem.

Lapsed

52 nädalat rosuvastatiiniga ravi saavate laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnemiseid kreatiinkinaasi (CK) tõus üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümptomid pärast kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4). Teised lastel ja noorukitel avaldunud rosuvastatiiniga seotud kõrvaltoimed ja nende sagedus sarnanesid täiskasvanute omale.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele elutähtsaid funktsioone toetavad meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi. Hemodialüüsist ei ole tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained; HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid
ATC-kood: C10AA07

Toimemehhanism

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitor. HMG-CoA on kolesterooli sünteesis olulisim ensüüm, mis konverteerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A mevalonaadiks, kolesterooli eellaseks. Rosuvastatiini vere kolesteroolisisaldust langetava toime peamine koht on maks.

Rosuvastatiini toimel suureneb maksa rakkude pinnal LDL-retseptorite arv, mille toimel tõuseb maksa jõudva LDL-i hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL sünteesi maksas, vähendades seeläbi veres ringlevate VLDL ja LDL osakeste üldarvu.

Farmakodünaamilised omadused

Rosuvastatiin langetab kõrgeenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ning triglütseriidide taset ja tõstab HDLkolesterooli sisaldust veres. Samuti langetab see ApoB, mitteHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG ja tõstab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-C/HDL-C, üldkolesterooli/HDL-C, mitteHDL-C /HDL-C ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 3: Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp Ila ja I Ib) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).

| Annus | n | LDL-C | Üld-C | HDL-C | TG | MitteHDL-C | ApoB | ApoA-I |
|-----------|----|-------|-------|-------|-----|------------|------|--------|
| Platseebo | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Kliiniliselt oluline rosuvastatiini toime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin toimib efektiivselt hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsioonis, nii koos hüpertriglütserideemiaga või ilma selleta, sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides, nagu näiteks diabeedihaiged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid. Kolmanda faasi uuringutes saavutati rosuvastatiini kasutamisega enamikel Ila ja I Ib tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS – *European Atherosclerosis Society*, 1988) poolt seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l). Kasutades rosuvastatiini annuses 10 mg saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres <3mmol/l) ligi 80% patsientidest.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidega teostatud uuringus manustati 20...80 mg rosuvastatiini 435 isikule annust üles tiitrides. Kõigi annustega saavutati soovitud toime rasva ainevahetusele ja täideti ravieesmärgid. Tiitrimisel kuni 40 mg-ni (12 nädala jooksul) vähenes LDL-C kontsentratsioon plasmas 53%. Seatud ravieesmärgi – LDL-C kolesterooli sisalduse langus veres alla 3 mmol/l – saavutas 33% patsientidest.

Forsseeritud tiitrimisega avatud uuringus hinnati 42 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendi (sh 8 last) ravivastust rosuvastatiini annusele 20...40 mg . Kogu uuritavate rühmas langes LDL-C kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide hulgaga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile summeerunud nende ravimite triglütseriide langetav toime ning samaaegsel kasutamisel niatsiiniga tugevnenud veres HDL-kolesterooli sisaldust tõstev toime (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõvele madala riskiga (määratletud kui Framinghami risk <10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli tase veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), kuid subkliiniline ateroskleroos (diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (CIMT – *Carotid Intima Media Thickness*) mõõtmisel). Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord päevas) või platseebo rühma.

Rosuvastatiin aeglustas oluliselt 12 unearteri maksimaalse CIMT suurenemist –0,0145 mm/aastas võrra (95% usaldusvahemik: -0,0196, -0,0093; p<0,0001), võrreldes platseeboga. Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega –0,0014 mm/aastas (-0,12%/aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnas haiguse progresseerumine +0,0131 mm/aastas (1,12%/aastas; p<0,0001). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarse risk vähenemise vahel ei ole veel näidatud. METEOR-uuringus osalesid südame isheemiatõvele madala riskiga isikud ning see ei

esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on kõrge kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER uuringus (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*, põhjendus statiinide kasutamiseks esimeses ennetuses) hinnati rosuvastatiini toimet tõsiste aterosklerootiliste kardiovaskulaarsete (KV) tüsistuste esinemusele 17802 mehel (≥ 50 -aastased) ning naisel (≥ 60 -aastased).

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

LDL-kolesterooli tase langes rosuvastatiini rühmas 45% võrra võrreldes platseebo rühmaga ($p<0,001$).

Kõrge riskiga alarühma (riski lähteväärtus $>20\%$ vastavalt Framinghami riskikriteeriumidele) isikute ($n=1558$) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine rosuvastatiini rühmas võrreldes platseeborühmaga ($p=0,028$). Absoluutne riski langus tüsistuste määras oli 8,8 1000 patsientaasta kohta. Kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,193$). Kõrge riskiga alarühma (SCORE-riski lähteväärtus $\geq 5\%$, mida on ekstrapoleeritud hõlmamaks üle 65-aastaseid) isikute ($n=9302$) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine rosuvastatiini rühmas võrreldes platseeborühmaga ($p=0,0003$). Absoluutne riski langus tüsistuste määras oli 5,1 1000 patsientaasta kohta. Kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,076$).

JUPITER-uuringus katkestas 6,6% rosuvastatiini ja 6,2% platseebo rühma patsientidest uuringuravi kõrvaltoime tõttu. Kõige sagedasemateks uuringu katkestamist põhjustavateks kõrvaltoimeteks olid müalgia (0,3% rosuvastatiini ja 0,2% platseeborühmas), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiini ja 0,02% platseeborühmas) ja nahalööve (0,02% rosuvastatiini ja 0,03% platseeborühmas). Sagedasemateks kõrvaltoimeteks, mida rosuvastatiini rühmas ilmnis vähemalt sama palju või rohkem, kui platseebo rühmas, oli 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 lihasvalu (7,6% rosuvastatiini ja 6,6% platseeborühmas).

Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus (176 osalejat, kellest 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane avatud rühmadega rosuvastatiini annuse tiitrimisfaas (173 osalejat, kellest 96 poisslast ja 77 tütarlast), osalesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevad 10 kuni 17-aastased patsiendid (Tanneri II...V staadium, tütarlapsed vähemalt üks aasta pärast menarhet), kes said iga päev 12 nädala jooksul 5, 10 või 20 mg rosuvastatiini või platseebot ning seejärel 40 nädala jooksul rosuvastatiini. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest 10 kuni 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 LDL-C taseme alla 2,8 mmol/l.

52. uuringunädala järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, kehamassi indeksile ega sugulisele küpsemisele (vt lõik 4.4). Käesolevas uuringus ($n=176$) ei vaadeldud harvaesinevaid kõrvaltoimeid.

Samuti uuriti rosuvastatiini 2-aastases avatud rühmadega tiitritavas uuringus 198 lapsel vanuses 6...17 aastat (88 poisslast ja 110 tütarlast, Tanneri $<II...V$ staadium), kes põdesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat. Algannus kõigile patsientidele oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. Patsientidel vanuses 6...9 aastat ($n=64$) sai tiitrida maksimaalse annuseni 10 mg üks kord

ööpäevas ja patsientidel vanuses 10...17 aastat (n=134) maksimaalse annuseni 20 mg üks kord ööpäevas.

24-kuulise rosuvastatiini ravi järgselt oli LDL-C keskmine vähenemise protsent baasväärtusest -43% (baasväärtus: 236 mg/dl, 24. kuul: 133 mg/dl). Eri vanuserühmades olid LDL-C keskmise vähenemise protsendid baasväärtusest -43% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl), -45% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl) ja -35% (baasväärtus: 241 mg/dl, 24. kuul: 153 mg/dl) vastavalt 6...<10-aastaste, 10...<14-aastaste ja 14...<18-aastaste vanuserühmas.

Rosuvastatiin 5 mg, 10 mg ja 20 mg puhul saavutati samuti statistiliselt olulisi keskmisi muutusi baasväärtusest järgmistes teistes lipiidide ja lipoproteiinide tunnustes: 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. Iga selline muutus toimus lipiidvastuse paranemise suunas ning püsis üle 2 aasta.

24-kuulise ravi järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, kehamassiindeksile ega sugulisele küpsemisele (vt lõik 4.4).

Homosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdeval 14 lapsel ja noorukil (vanuses 6...17 aastat) uuriti topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga ristuvuuringus rosuvastatiini annuses 20 mg üks kord ööpäevas võrrelduna platseeboga. Uuring koosnes aktiivsest 4-nädalasest sissejuhatavast toitumisfaasist, mille jooksul patsiente raviti rosuvastatiiniga annuses 10 mg; ristuvast faasist, mis hõlmas 6-nädalast raviperioodi rosuvastatiiniga annuses 20 mg ning millele eelnes või järgnes 6-nädalane ravi platseeboga ning 12-nädalasest säilitusravi faasist, mille jooksul raviti kõiki patsiente rosuvastatiiniga annuses 20 mg. Patsiendid, kes olid uuringu alates esetimiib- või afereesravigi, jätkasid oma ravi kogu uuringu vältel.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel täheldati statistiliselt olulist ($p=0,005$) LDL-kolesterooli vähenemist (22,3%; 85,4 mg/dl või 2,2 mmol/l) pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg võrrelduna platseeboga. Samuti täheldati statistiliselt olulist üldkolesterooli (20,1%; $p=0,003$), mitteHDL-kolesterooli (22,9%; $p=0,003$) ja ApoB (17,1%; $p=0,024$) vähenemist. Täheldati ka triglütseriidide, LDL-C/HDL-C, üld-C/HDL-C, mitteHDL-C/HDL-C ja ApoB/ApoA-1 vähenemist lastel ja noorukitel pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg võrreldes platseeboga. LDL-kolesterooli langus pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg, millele eelnes 6-nädalane ravi platseeboga, püsis 12-nädalase jätkuravi jooksul.

Ühel patsiendil jätkus annuse tiitrimisel 40 mg-ni 6 nädala jooksul LDL-C (8,0%), üld-C (6,7%) ja mitteHDL-C (7,4%) vähenemine.

Avatud jätku-uuringus esines nendest patsientidest 9-l, keda raviti 20 mg rosuvastatiiniga kuni 90 nädalat, püsiv LDL-C langus, mis jäi vahemikku -12,1%...-21,3%.

7 lapsel ja noorukil (vanuses 8...17 aastat), kes osalesid homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia avatud rühmadega tiitritavas uuringus (vt eespool), oli LDL-kolesterooli (21,0%), üldkolesterooli (19,2%) ja mitteHDL-kolesterooli (21,0%) languse protsent baasväärtusest pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg kooskõlas eelpool nimetatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste ja noorukite uuringus täheldatuga.

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada rosuvastatiini uuringute tulemusi kõigil laste alamrühmadel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, primaarse kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamises (lastel kasutamise teavet vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast rosuvastatiini suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

Jaotumine

Rosuvastatiin seondub esmasel maksapassaažil maksakoega, kus toimub olulisim kolesterooli süntees ja LDL-kolesterooli eraldamine ringlevast verest. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 L. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Rosuvastatiinist metaboliseerub vaid ligikaudu 10%. *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP450) isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales selles vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulisemat rolli. Peamisteks metaboliitideks on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüül-metaboliidi toime moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini kliinilisest aktiivsusest, kusjuures laktoon-metaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest on põhjustatud muutumatu toimeaine poolt.

Eritumine

Ligikaudu 90% rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitte-imendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatul eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/t (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel, toimub toimeaine jõudmine maksa OATP-C vahendusel. See transportvõrk on olulisel kohal ka rosuvastatiini hepaatilise eliminatsiooni läbiviimisel.

Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne biosaadavus on proportsionaalses seoses manustatud annusega. Ravimi mitmekordset annustamisel päevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Patsientide erigrupid

Vanus ja sugu

Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetilistele omadustele täiskasvanutel. Ekspositsioon heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel ja noorukitel tundub olema sarnane või madalam düslipideemiaga täiskasvanud patsientide omast (vt alalõik "Lapsed" allpool).

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud keskmise AUC ja C_{max} ligikaudu kahekordset tõusu aasialastel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaaslastega. India päritolu isikutel on keskmise AUC ja C_{max} tõus ligikaudu 1,3-kordne. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaaslaste ja mustanahaliste farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus ei mõjutanud kerge kuni mõõdukas neeruhaigus rosuvastatiini või N-desmetüül-metaboliidi kontsentratsiooni vereplasmas. Kuid raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli tervete vabatahtlikega võrreldes plasmakontsentratsioon suurenenud 3 korda ning N-desmetüül-metaboliidi kontsentratsioon suurenenud 9 korda. Hemodialüüsitavatel patsientidel ületas ravimi tasakaalukontsentratsioon plasmas tervete vabatahtlike oma 50%.

Maksakahjustus

Erineva maksakahjustuse astmega patsientide uuringus ei esinenud tõendeid rosuvastatiini süsteemse eksoptsiooni suurenemise kohta patsientidel, kelle Child-Pugh skoor oli 7 või vähem. Siiski esines kahel patsiendil, kelle Child-Pugh skoorid olid 8 ja 9, süsteemse eksoptsiooni vähemalt kahekordne suurenemine võrreldes väiksema Child-Pugh skooriga patsientidega. Seni puuduvad kogemused rosuvastatiini kasutamisest patsientidel, kellel on Child-Pugh skaala abil hinnatuna rohkem kui 9 punkti.

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 rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusuga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. Seda spetsiifilist genotüüpi ei ole kliinilises praktikas tuvastatud, kuid seda tüüpi teadaoleva polümorfismiga patsientidele soovitatakse kasutada rosuvastatiini väiksemat annust.

Lapsed

Kaks rosuvastatiini (tabletid) farmakokineetilist uuringut 10...17-aastaste või 6...17-aastaste heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevate laste seas (kokku 214 patsienti) näitasid, et laste rosuvastatiini plasmatasemed olid võrreldavad täiskasvanud patsientide plasmatasemetega või neist madalamad. 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 ravimannustele lähedaste annuste kasutamisel loomadele ilmnesid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnes ahvidel ja koertel kõrgete annuste juures testikulaarne toksilisus. Toksiline mõju viljakusele ilmnes rottidel; täheldati järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovituslikke annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 2910/5
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)
Talk
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25° C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al blisterpakend, pappkarp.

Pakendi suurused: 28, 30, 84, 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 678610

20 mg: 678710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.04.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020