

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roxera 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roxera 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roxera 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roxera 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roxera 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roxera 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
15 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
20 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
30 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Laktoos	41,9 mg	41,9 mg	62,9 mg	83,8 mg	125,7 mg	167,6 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg: Valge, ümmargune (diameeter 7 mm), kergelt kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, kaldservadega ja märgistusega "5" ühel küljel.

10 mg: Valge, ümmargune (diameeter 7,5 mm), kergelt kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, kaldservadega ja märgistusega "10" ühel küljel.

15 mg: Valge, ümmargune (diameeter 9 mm), kergelt kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, kaldservadega ja märgistusega "15" ühel küljel.

20 mg: Valge, ümmargune (diameeter 10 mm), õhukese polümeerikattega ja kaldservadega tablett.

30 mg: Valge, kaksikkumer, kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett (mõõtmetega 15 mm x 8 mm), poolitusjoonega mõlemal küljel. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

40 mg: Valge, kaksikkumer, kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett (mõõtmetega 16 mm x 8,5 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ravi

Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootse perekondliku 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 vähenemine) 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 ennetamiseks patsientidel, kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (vt lõik 5.1), täiendavalt teistele riskitegureid vähendavatele meetmetele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet, mis peab jätkuma ka medikamentoosse ravi ajal. Ravimi annus tuleb valida individuaalselt, sõltuvalt ravi eesmärgist ja patsiendi ravivastusest, võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid.

Roxera't võib manustada igal kellaajal, koos toiduga või ilma.

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga patsiendi kolesteroolisisaldust ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning võimalikku riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajaduse korral võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annusetaseme võrra (vt lõik 5.1). Et kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes väiksemate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida 30 mg või maksimaalse annuseni 40 mg vaid patsientidel, kellel esineb suure kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellele annusest 20 mg ravieesmärgi saavutamiseks ei piisa. Sellisel juhul on vajalik patsientide rutiinne jälgimine (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi jälgimine eriarsti poolt.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

Eakad

Üle 70-aastastele patsientidele soovitatakse algannusena 5 mg (vt lõik 4.4). Muus osas ei ole eakatel vaja annust kohandada.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Soovitav algannus keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens < 60 ml/min) on 5 mg. 30 ja 40 mg annused on keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidel on Roxera mistahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Annustamine maksakahjustusega patsientidele

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 7 punkti ja vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 punkti (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb ravi määramisel arvesse võtta ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Kogemused patsientidega, kelle

Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad. Roxera on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

Ravi lastel viivad läbi ainult spetsialistid.

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

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel on tavaline algannus 5 mg ööpäevas.

- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...9-aastastel lastel on tavaline suukaudne annus vahemikus 5...10 mg üks kord ööpäevas. Üle 10 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10...17-aastastel lastel on tavaline suukaudne annus vahemikus 5... 20 mg üks kord ööpäevas. Üle 20 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 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 lapse 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 rosuvastatiinravi ajal.

Selles patsientide rühmas on 20 mg annusest erinevate annuste kasutamise kogemus piiratud.

Rosuvastatiini 30 mg ja 40 mg tabletid ei sobi kasutamiseks lastel.

Alla 6-aastased lapsed

Rosuvastatiini ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei ole Roxera kasutamine alla 6-aastaste lastel soovitatav.

Rass

Aasia päritoluga patsientidel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Soovitatav algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 30 ja 40 mg annused on neile patsientidele vastunäidustatud.

Geneetilised polümorfismid

Teadu on kindlat tüüpi geneetilised polümorfismid, mis võivad viia rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlat tüüpi polümorfismid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini väiksemat ööpäevast annust.

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

Patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Mõnedele antud rühma patsientidele on 30 mg ja 40 mg annused vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sh rabdomüolüüsi) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega

(nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Roxera on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ahiaine suhtes;
- äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne ravi tsüklosporiiniga;
- rasedus ja rinnaga toitmine ning fertiilses eas naised, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

30 mg ja 40 mg annused on vastunäidustatud patsientidele, kellel esinevad soodustavad tegurid müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Soodustavate tegurite hulka kuuluvad:

- keskmise raskusega neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min);
- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- ravimi plasmakontsentratsiooni tõstvad tegurid;
- aasia päritolu 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 proteinuuriat. Enamikel juhtudel on olnud tegemist mööduva või vahelduva iseloomuga nähtusega, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletuleku järel on rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem. Patsientidel, kelle ööpäevased annused on 30 mg või 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgiat, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud > 20 mg. Väga harva on rabdomüolüüsi juhtudest teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5).

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on turuletulekujärgselt rabdomüolüüsist teatamise sagedus 40 mg rosuvastatiini annuse kasutamisel suurem.

Kreatiinkinaasi määramine vereseerumis

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi vereplasmas määrata pärast füüsilist

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

Enne ravi alustamist

Roxera't nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid võib määrata suure ettevaatusega müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib ilmnedu ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahekorda. Soovitatav on patsientide kliinilise seisundi rutiinne jälgimine. Kui kreatiinkinaasi väärtus on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle viie korra, siis ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Patsiendid peavad arsti kohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata kreatiinkinaasi sisaldus veres. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi tase on oluliselt tõusnud (> 5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui kreatiinkinaasi sisaldus on < 5 korra üle normi ülemise piiri). Lihasnähtude kadumisel ja kreatiinkinaasi väärtuste normaliseerumisel tuleb Roxera või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide kreatiinkinaasi väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on kirjeldatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhte statiinidega (sh rosuvastatiiniga) ravi ajal või pärast seda. Immuunvahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaalsete lihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiinravi lõpetamisest hoolimata.

Rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda väikesele arvule patsientidele manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnenu tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMGCoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Roxera kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonide võimalike riskide vahekorda. Samal ajal fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud rosuvastatiini manustamine annustes 30 ja 40 mg (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Roxera't ei tohi manustada samaaegselt süsteemse fusidiinhappega või seitsme päeva jooksul pärast fusidiinhappe ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel peetakse vajalikuks süsteemset ravi fusidiinhappega, tuleb statiinide kasutamine kogu fusidiinhapperavi ajaks katkestada. Statiini ja fusidiinhappe kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb teavitada, et ta pöörduks kohe arsti poole, kui ta kogeb mis tahes lihasnõrkuse, -valu või -helluse sümptomeid.

Statiinravi võib uuesti alustada seitsme päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikemaajaline ravi süsteemse fusidiinhappega, nt tõsiste infektsioonide ravi, tuleb Roxera ja fusidiinhappe samaaegse kasutamise vajalikkust hinnata iga kord individuaalselt ning ravi peab toimuma hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Roxera't ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge raske 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, tuleb Roxera't kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist Roxera'ga on soovitatav määrata transaminaaside aktiivsus veres. Kui transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb Roxera annust vähendada või selle manustamine lõpetada. Turuletulekujärgselt on rasketest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Roxera kasutamise alustamist allutada põhihaigus ravile.

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni aasia rassi patsientidel võrreldes kaukaasia rassi patsientidega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitoritega kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Kaaluda tuleb nii rosuvastatiini lipiidide sisaldust langetavast toimest saadavat kasu proteaasi inhibiitoreid kasutavatel HIV patsientidel kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku suurenemist, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga või annuse tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud rosuvastatiini annuse kohandamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel teatatud kõrvaltoimena interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja häired tervise üldseisundis (väsimus, kaalukaotus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral patsiendil on vajalik katkestada ravi statiinidega.

Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab veresuhkru sisaldust ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib tekkida veresuhkru väärtuste tõus tasemeni, mille puhul tuleb rakendada diabeedi ravi. Selle riski kaalub aga üles statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine ning seetõttu ei tohiks see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhu veresuhkru väärtused 5,6...6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhistele.

Uuringus JUPITER oli diabeedi üldine teatatud esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kelle tühja kõhu veresuhkru väärtused olid vahemikus 5,6...6,9 mmol/l.

Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 6 kuni 17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel jälgitud vaid kaheaastase

perioodi vältel. Pärast kaheaastast uuringuravimi võtmist ei täheldatud mõju kasvule, kehakaalule, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus rosuvastatiini kasutamisel 52 nädala vältel täheldati lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

Erihoiatused abiainetete kohta

Roxera sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatavate ravimite toime rosuvastatiinile

Transportvalkude inhibiitorid

Rosuvastatiin on teatud transportvalkude, sh maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 ja väljavoolu vahendava transporteri BCRP substraat. Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis on nende transportvalkude inhibiitorid, võib tõusta rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ja suurenda müopaatia risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

Tsüklosporiin

Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) ligi seitse korda võrreldes tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtusega (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni muutusi.

Proteaasi inhibiitorid

Kuigi täpne koostoime mehhanism on teadmata, võib samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine oluliselt suurendada rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmnes farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, mis põhineb rosuvastatiini ekspositsiooni oodataval tõusul (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust vähendavad ravimid

Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini C_{max} ja AUC kaks 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 (nikotiinhape) kasutamisel samal ajal HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiaid ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annustes 30 ja 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad alustama ravi algannusega 5 mg.

Esetimiib

10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine viis rosuvastatiini AUC 1,2-kordse tõusuni hüperkolesteroleemiaga isikutel (vt tabel 1). Siiski ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet rosuvastatiini ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Antatsiidid

Rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin

Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini $AUC_{(0-t)}$ 20% ja C_{max} 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Tsütokroom P450 ensüümid

In vitro ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme. Lisaks metaboliseerub rosuvastatiin nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendusel tekkivaid koostoimeid. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1)

Kui rosuvastatiini on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui oodatav ekspositsiooni (AUC) tõus on ligikaudu kahekordne või suurem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat ilma teiste ravimite mõjuta, näiteks 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75...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, ühekordne annus	3,8-kordne ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,8-kordne ↑
Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	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, ühekordne annus	2,6-kordne ↑
Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3-kordne ↑
Glekapreviir 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 ↑

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Klopidogreel 300 mg algannus, mille järgselt 75 mg 24 h järel	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg kaks 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 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, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas	Andmed puuduvad	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 kaks korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümariin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	20% ↓
Baikaliin 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

* x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamisel ja ainult rosuvastatiini manustamisel saadud vastavate väärtuste vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des, näitavad protsentuaalset erinevust rosuvastatiini monoterapia puhul saadud vastavast väärtusest.

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

**Mõned koostoime uuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe

Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

K-vitamiini antagonistid

Samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib Roxera, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Roxera-ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtuste vastav jälgimine.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi

Rosuvastatiini kasutamisel samal ajal koos suukaudse rasestumisvastase ravimiga suurenes etinüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni

suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamise kaasnemise farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu võib eeldada samasugust toimet. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid

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

Fusidiinhape:

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel manustamisel olla suurenenud. Selle koostoime mehhanism (farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Roxera on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Rasedus

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed on näidanud rosuvastatiini mõningast kahjustavat toimet lootele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub rosuvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

Imetamine

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Andmed rosuvastatiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, ei ole alust eeldada, et Roxera mõjutaks neid võimeid. Siiski tuleb silmas pidada, et ravi ajal võib tekkida pearinglus, millega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini puhul täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ning mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu rosuvastatiinravi vähem kui 4% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevas tabelis on toodud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis põhineb kliinilistest uuringutest ja ulatusliku turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud andmetel. Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)

- 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 sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 2. Kõrvaltoimed, mis põhinevad kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud andmetel

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombo- tsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus- reaktsioonid, sealhulgas angioödem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi ¹				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu Pearinglus			Polü- neuroopaatia Mälukaotus	Perifeerne neuroopaatia Unehäired (sh unetus ja hirmuunenäo- d)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Köha Düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus Iiveldus Kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa trans- aminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus Hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoekahjustused</i>		Sügelus Lööve Urtikaaria			Stevensi- Johnsoni sündroom
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</i>	Lihaspõletik		Müopaatia (sealhulgas müosiit) Rabdomüo- lüüs Luupusesarna- ne sündroom Lihaspõletik	Liigesvalu	Immuun- vahendatud nekrotiseeriv müopaatia Kõõlus- kahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme</i>				Günekomasti- a	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata sagedusega
<i>häired</i>					
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Tursed

¹ Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu veresuhkru väärtus $\geq 5,6$ mmol/l, KMI 30 kg/m², triglütseriidide sisalduse tõus, hüpertensiooni anamnees) olemasolust või puudumisest.

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

Toime neerudele: Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat. Valgusisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil raviperioodil alla 1%-l patsientidest ja 40 mg rosuvastatiini kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg sagenes vähesel määral nihe negatiivsest leiust positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse andmetest lähtub, et proteinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, aga kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt on selle esinemissagedus väike.

Toime skeletilihastele: Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatia (sealhulgas müosiit) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud > 20 mg.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toime maksale: Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- väga harvad interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

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

Lapsed

52-nädalases kliinilises uuringus oli lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgselt tekkinud lihaskaebusi (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

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

Rosuvastatiini üleannustamise vastu 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 vähendava toime peamine koht on maks.

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

Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin vähendab suurenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti vähendab rosuvastatiin ApoB, mitteHDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli, VLDL-TG ja suurendab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitteHDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 3. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIA ja IIB) 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

Terapeutiline 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 on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel (koos kaasuva hüpertriglütserideemiaga kui ka ilma) sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides, näiteks diabeedihaiaged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsetel andmetel saavutati rosuvastatiini kasutamisel enamikel IIA ja IIB tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l) Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, 1988) poolt seatud

ravieesmärgid: rosuvastatiini annuse 10 mg korral saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligikaudu 80%-l patsientidest.

Ühes suures uuringus 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil kasutati rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg, mida tiiriti ravitoimest sõltumatult. Kõikidel annustel oli soodne toime lipiidide näitajatele ning ravi sihtmärkidele. Pärast päevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnööridele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil (sh 8 last) reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide arvuga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile täheldatud aditiivset vere triglütseriidide sisaldust vähendavat toimet ja samaaegsel kasutamisel koos niatsiiniga aditiivset HDL-kolesterooli sisaldust suurendavat toimet (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikese riskiga (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli sisaldus veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) ja subkliiniline ateroskleroos oli diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (*Carotid Intima Media Thickness*, CIMT) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas platseeboga võrreldes oluliselt hinnatud 12 unearteri lokaliseerimise maksimaalse CIMT suurenemist $-0,0145$ mm/aastas (95% usaldusvahemik: $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$). Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega $-0,0014$ mm aastas ($-0,12\%$ aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnis haiguse progresseerumine $+0,0131$ mm aastas $1,12\%$ aastas; $p < 0,0001$). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete tüsistuste vähenemise vahel ei ole leitud. Uuringus METEOR osalesid südame isheemiatõve väikese riskiga isikud ja see ei esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuring:

Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemisele 17802 mehel (50 aastased) ja naisel (60 aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot ($n=8901$) või 20 mg rosuvastatiini ($n=8901$) üks kord ööpäevas ning osalejaid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

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

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses $>20\%$; 1558 patsienti) *posthoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus ($p=0,028$) märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsiendiaasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ($p=0,193$). Kõrge riskiga patsientide alarühma (SCORE riskiskoor uuringu alguses 5% ; 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt ($p=0,0003$), kui võrrelda platseeboga. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsiendiaasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ($p=0,076$).

JUPITER uuringus katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 6,6% rosuvastatiini ning 6,2% platseebo rühma patsienti. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid: müalgia (0,3% rosuvastatiin, 0,2% platseebo), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiin, 0,02% platseebo) ja nahalööve (0,02%

rosuvastatiin, 0,03% platseebo). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida oli platseeboga sama palju või sagedamini, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiin, 8,6% platseebo), nasofarüingiit (7,6% rosuvastatiin, 7,2% platseebo), seljavalu (7,6% rosuvastatiin, 6,9% platseebo) ja müalgia (7,6% rosuvastatiin, 6,6% platseebo).

Lapsed

Topeltpimedas, randomiseeritud, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud 12-nädalases uuringus (n=176, 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane (n=173, 96 poisslast ja 77 tütarlast) avatud rosuvastatiini annuse tiitrimise faas, said 10...17-aastased heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid (Tanneri staadium II...V, tüdrukutel esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) rosuvastatiini 5, 10 või 20 mg või platseebot üks kord ööpäevas 12 nädalat ning seejärel said kõik rosuvastatiini üks kord ööpäevas 40 nädalat. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest vanuses 10...13 aastat ja ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt Tanneri staadiumi järgi II, III, IV ja V.

LDL-C vähenes 38,3%, 44,6% ja 50,0% vastavalt rosuvastatiini annuste 5 mg, 10 mg ja 20 mg puhul, platseebo näitaja oli võrdluseks 0,7%.

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

Pärast 52-nädalast uuringuravi ei täheldatud mõju kasvule, kehakaalule, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4). See uuring (n=176) ei ole sobiv harvaesinevate kõrvaltoimete võrdluseks.

Rosuvastatiini uuriti ka 2-aastases annuse tiitrimise avatud uuringus 198-l heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...17-aastasel lapsel (88 meessoost ja 110 naissoost, Tanneri staadium <II-V). Kõikide patsientide algannus oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. 6...9-aastastel patsientidel (n=64) tiitriti maksimaalseks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas ja 10...17-aastastel patsientidel (n=134) maksimaalseks annuseks 20 mg üks kord ööpäevas.

24-kuulise rosuvastatiinravi järgselt oli keskmine protsendiline vähimruutude vähenemine algväärtusest LDL-C korral -43% (algväärtus: 236 mg/dl, 24. kuul: 133 mg/dl). Keskmine protsendiline vähimruutude vähenemine algväärtusest LDL-C korral oli vastavalt vanuserühmadele: 6...<10-aastastel -43% (algväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl), 10...<14-aastastel -45% (algväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl) ja 14...<18-aastastel -35% (algväärtus: 241 mg/dl, 24. kuul: 153 mg/dl).

Rosuvastatiin 5 mg, 10 mg ja 20 mg annused erinesid statistiliselt oluliselt algväärtusest ka teiseste lipiidide ja lipoproteiinide muutujates: 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 olid kõik parema lipiidvastuse suunas ning püsisid üle 2 aasta.

24-kuulise ravi järgselt ei esinenud toimeid kasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsusele (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-nädalase säilitusravi faasist, mille jooksul raviti kõiki patsiente rosuvastatiiniga annuses 20 mg. Patsiendid, kes olid uuringu alates esetiimbi- või afereesraviga, jätkasid oma ravi kogu uuringu vältel.

Statistiliselt olulist (p=0,005) LDL-kolesterooli vähenemist (22,3%; 85,4 mg/dl või 2,2 mmol/l) täheldati pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg võrrelduna platseeboga. 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 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 vähenes LDL-kolesterooli (8,0%), üldkolesterooli (6,7%) ja mitteHDL-kolesterooli (7,4%) veelgi pärast 6-nädalast ravi 40 mg-ni tiitritud annusega.

Avatud jätku-uuringus esines 9-l patsiendil, keda raviti rosuvastatiiniga annuses 20 mg kuni 90 nädala jooksul, püsiv LDL-kolesterooli 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 pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg kooskõlas eelpool nimetatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste ja noorukite uuringus täheldatuga.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus toimub peamine kolesterooli süntees ja LDL-kolesterooli eraldamine ringlevast verest. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Suukaudselt manustatud 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 rosuvastatiini metabolismis vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulisemat osa. Peamised metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustab rosuvastatiin.

Eritumine

Ligikaudu 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatult eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 20 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/h (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel, jõuab toimeaine maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi mitmekordsel annustamisel päevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu

Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Rosuvastatiini ekspositsioon heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel näib olevat sarnane täiskasvanud düslipideemiaga patsientide omale või sellest madalam (vt alalõik "Lapsed" allpool).

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud keskmise AUC ja C_{\max} -i ligikaudu kahekordset suurenemist aasia päritolu indiviididel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaasia rassiga. Aasia-India päritolu isikutel on keskmine AUC ja C_{\max} ligikaudu 1,3 korda suuremad.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaasia rassi ja mustanahaliste farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus ei olnud kerge kuni keskmise raskusega neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile vereplasmas. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlikega võrreldes 3 korda suurenenud ja N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsravi saavatel patsientidel ületas ravimi püsikontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

Maksakahjustus

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnud patsientidel Child-Pugh' skooriga 7 või alla selle rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Seevastu kahel indiviidil Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Rosuvastatiini kasutamise kogemused patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad.

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 plasma kontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasma kontsentratsiooniga (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

Kaks rosuvastatiini farmakokineetilist uuringut (manustati tablettidena) 10...17-aastastel või 6...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (kokku 214 patsienti) näitasid, et lastel on ekspositsioon võrreldav täiskasvanute omaga või madalam kui täiskasvanutel. Rosuvastatiini ekspositsioon oli 2 aasta jooksul annuse ja aja suhtes prognoositav.

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 manustamisel 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 rosuvastatiini suure annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktiivset toksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste pikkuse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisenä. Neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale ning ületas mitmeid kordi soovitatavaid terapeutilisi annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate:

Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 6000
Aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Perforeeritud blisterpakend (OPA/Al/PVC-alumiiniumfoolium): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 778512
10 mg: 779012
15 mg: 778812
20 mg: 778712
30 mg: 778912
40 mg: 778612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012

Müügiloa uuendamise kuupäev: 07.02.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2019