

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuvastatin Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Rosuvastatin Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

Üks tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 10 mg tablett sisaldab 64,30 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 20 mg tablett sisaldab 128,60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg tabletid:

Roosad, ümmargused, läbimõõduga 7 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega "ST 2" ühel küljel.

20 mg tabletid:

Roosad, ümmargused, läbimõõduga 9 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega "ST 3" ühel küljel.

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 vähendamine) ei anna piisavaid tulemusi.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi 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.

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kes on üle toodud mõnelt teiselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorilt. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga patsiendi kolesteroolisisaldust ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning võimalikku kõrvaltoimete tekke riski (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 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).

Lapsed

Ravi lastel viivad läbi ainult spetsialistid.

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

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 ohutuse ja efektiivsuse andmeid 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 ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei ole selles patsientide rühmas uuritud.

Annust tuleb tiitrida vastavalt individuaalsele ravivastusele ning taluvusele, arvestades laste ravisoovitusi (vt lõik 4.4). Enne rosuvastatiinravi peavad lapsed ja noorukid alustama standardset kolesterooli alandavat dieeti, mida tuleb jätkata kogu rosuvastatiinravi vältel. Kasutamise kogemused homosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel põhinevad piiratud arvul lastel vanuses 8...17 aastat.

40 mg tabletid ei sobi kasutamiseks lastel.

Alla 6-aastased lapsed

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

Kasutamine eakatel

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

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

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. 40 mg annus on keskmise neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidel on Rosuvastatin Actavis'e 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. Rosuvastatin Actavis on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Rass

Aasia päritoluga isikutel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovitav algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on nende patsientidele vastunäidustatud.

Geneetilised polümorfismid

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

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

Patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, on soovitav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Mõnele antud rühma patsientidele on 40 mg annus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt OATP1B1 ja BCRP). Risk müopaatiale (sealhulgas rabdomüolüüsile) tõuseb, kui rosuvastatiini manustada koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete 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 ja rosuvastatiini annustamisest tulenevat kasu ja riski (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Rosuvastatin Actavis't võib manustada päeva igal ajahetkel, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Rosuvastatin Actavis on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- patsientidele, kellel esineb äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- patsientidele, kellel esineb raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- patsientidele, kellel esineb müopaatia;
- patsientidele, kes saavad samaaegset ravi tsüklosporiiniga;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

- keskmise raskusega neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min);
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- ravimi plasmakontsentratsiooni suurendavad 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, eelkõige 40 mg, annuste manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Ei ole näidatud, et see proteinuuria oleks seotud ägeda või süveneva neeruhaigusega (vt lõik 4.8). Turuletuleku järgselt on neerudega seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem. Patsientidel, kelle ööpäevane annus on 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 rabdomüolüüsisist teatamise sagedus 40 mg rosuvastatiini annuse kasutamisel suurem.

Kreatiinkinaasi määramine vereseerumis

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (KK) vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, millega võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui enne ravi alustamist rosuvastatiiniga on KK 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

Rosuvastatiini nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid võib määrata suure ettevaatusega müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib ilmneda ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 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 lihaskrambid, lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata KK 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 KK sisaldus on <5 korra üle normi ülemise piiri). Lihasnähtude kadumisel ja KK väärtuste normaliseerumisel tuleb rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide KK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole

vajalik. Väga harva on teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) juhtudest ravi ajal statiinidega, sh rosuvastatiiniga või pärast ravi. Kliiniliselt iseloomustab IMNM'i proksimaallihaste nõrkus ning seerumi CK taseme tõus, mis hoolimata statiinravi katkestamisest püsib.

Rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda väikesele arvule patsientidele manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA 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. Seetõttu ei ole rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne rosuvastatiini 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 40 mg annus (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiini ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge tõsine seisund, mis võib viidata müopaatialle või mis võiks kuidagi soodustada rhabdomyolüüsijärgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, raske metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire või kontrollimatud krampid).

Toime maksale

Nagu teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleb Rosuvastatin Actavis't 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 kolme korra, tuleb rosuvastatiinannust vähendada või selle manustamine lõpetada. Turuletulekujärgselt on tõsistest 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 rosuvastatiini kasutamise alustamist allutada põhihaiguse ravile.

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni aasia rassi isikutel võrreldes kaukaasia rassi isikutega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Proteaasi inhibiitorid

Rosuvastatiini ja erinevaid proteaasi inhibiitoreid kombineerituna ritonaviiriga samaaegselt kasutataval isikutel on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasmakontsentratsioone. Kaaluda tuleb 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 proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav välja arvatud juhtudel, kui rosuvastatiini annust on kohandatud (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Laktoositalumatus

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

Fusidiinhape

Rosuvastatin Actavis't ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu fusidiinhappega. Patsientidel, kellel süsteemset ravi fusidiinhappega peetakse vajalikuks, tuleb ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saavatel patsientidel on teatatud rhabdomyolüüsist (sh mõned letaalse lõppega juhud) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb soovitada võtta otsekohe arstiga ühendust, kui ilmnevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või -helluse sümptomid. Ravi statiinidega võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandolukordades, kus on vajalik pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, peab Rosuvastatin Actavis' e ja fusidiinhappe koosmanustamise vajadust kaaluma ainult juhupõhiselt ning ravi peab toimuma hoolika meditsiinilise järelevalve all..

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, kehakaalu langus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral patsiendil on vajalik katkestada ravi statiinidega.

Diabeet

Mõnede andmete alusel tõstavad statiinide klassi kuuluvad ravimid osadel patsientidel, kellel on kõrge tekkiva diabeedirisk, vereglükoosi taset ning võivad esile kutsuda teatud tasemega hüperglükeemia, mille puhul on asjakohane formaalne diabeediravi. Võrreldes vaskulaarse riski vähenemisega, mis saavutatakse statiinraviga, on see risk vähemtähtis ning ei peaks seega olema statiinravi lõpetamise põhjuseks. Hüperglükeemia riskipatsiente (tühja kõhu vereglükoosi väärtus 5,6...6,9 mmol/l, kehamassiindeks üle 30 kg/m², kõrgenenud triglütseriidide tase, hüpertensioon) tuleb monitorida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt kohalikele juhistele.

JUPITER uuringus teatatud diabeedi kogusagedus rosuvastatiiniga oli 2,8% ning platseeboga 2,3%, peamiselt patsientidel, kelle tühja kõhu vereglükoosi väärtus oli 5,6...6,9 mmol/l.

Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassiindeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 6- kuni 17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel jälgitud vaid kaheaastase perioodi vältel. Pärast kaks aastat kestnud uuringuravi 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 KK tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

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

K-vitamiini antagonistid: K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või teised kumariini tüüpi antikoagulantid) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Ravi katkestamisel rosuvastatiiniga või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtusi vastavalt jälgida.

Esetimiib: 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine põhjustas 1,2-kordse rosuvastatiini AUC tõusu hüperkolesteroleemiaga isikutel (tabel 1). Siiski ei saa välistada

farmakodünaamilist koostoimet Rosuvastatin Actavis' e ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

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 müopaatiat ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on fibraatide samaaegsel kasutamisel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad samuti alustama ravi algannusega 5 mg.

Proteaasi inhibiitorid: Samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata (vt tabel 1). Näiteks ilmses ühes farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviir/100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini $AUC_{(0...24)}$ ja C_{max} püsikontsentratsiooni staadiumis vastavalt ligikaudu kolm korda ning seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombineeritud kasutamist võib kaaluda ainult pärast rosuvastatiini annuse hoolikalt korrigeerimist, sest eeldatavasti rosuvastatiini ekspositsioon suureneb (vt lõigud 4.2, 4.4 j 4.5, tabel 1).

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 20% ja C_{max} 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid/hormoonasendusravi: Rosuvastatiini kasutamisel samal ajal koos suukaudse rasestumisvastase ravimiga suurenes etüüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu ei saa samasugust toimet välistada. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid: Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole põhjust eeldada kliiniliselt oluliste koostoimete teket rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos digoksiiniga.

Tsütokroom P450 ensüümid: *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Rosuvastatiin metaboliseerub nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Seega ei ole põhjust rosuvastatiini kasutamisel eeldada CYP450 vahendusel tekkivate koostoimete ilmnemist. 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 tuleb manustada koos teadaolevalt rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõstvate 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 eeldatav rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevast annust (ilma kaasuva ravita). Näiteks võib kasutada 20 mg

rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) või 10 mg rosuvastatiini ritonaviiri/atasanaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

Fusidiinhape: Süsteemselt manustatava fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel võib suurenda 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 (k.a mõned letaalsed juhud).

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

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

| Koostoimet omava ravimi annus | Rosuvastatiini annus | Rosuvastatiini AUC muutus* |
|--|----------------------|----------------------------|
| Tsüklosporiin, 75 mg kuni 200 mg x 2, 6 kuud | 10 mg x 1, 10 päeva | 7,1-kordne ↑ |
| Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg x 1, 8 päeva | 10 mg, üksikannus | 3,1-kordne ↑ |
| Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg x 2, 17 päeva | 20 mg x 1, 7 päeva | 2,1-kordne ↑ |
| Gemfibrosiil 600 mg x 2, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | 1,9-kordne ↑ |
| Eltrombopaag 75 mg x 1, 10 päeva | 10 mg, üksikannus | 1,6-kordne ↑ |
| Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg x 2, 7 päeva | 10 mg x 1, 7 päeva | 1,5-kordne ↑ |
| Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg x 2, 11 päeva | 10 mg, üksikannus | 1,4-kordne ↑ |
| Dronedaroon 400 mg x 2 | Ei ole saadaval | 1,4-kordne ↑ |
| Itrakonasool 200 mg x 1, 5 päeva | 10 mg, üksikannus | 1,4-kordne ↑** |
| Esetimiib 10 mg x 1, 14 päeva | 10 mg x 1, 14 päeva | 1,2-kordne ↑** |
| Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg x 2, 8 päeva | 10 mg, üksikannus | ↔ |
| Aleglitazar 0.3 mg, 7 päeva | 40 mg, 7 päeva | ↔ |
| Silümarin 140 mg x 3, 5 päeva | 10 mg, üksikannus | ↔ |
| Fenofibraat 67 mg x 3, 7 päeva | 10 mg, 7 päeva | ↔ |
| Rifampiin 450 mg x 1, 7 päeva | 20 mg, üksikannus | ↔ |
| Ketokonasool 200 mg x 1, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | ↔ |
| Flukonasool 200 mg x 1, 11 päeva | 80 mg, üksikannus | ↔ |
| Erütromütsiin 500 mg x 4, 7 päeva | 80 mg, üksikannus | 28% ↓ |
| Baikaliin 50 mg x 3, 14 päeva | 20 mg, üksikannus | 47% ↓ |

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

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

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

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.

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.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, ei ole alust eeldada, et rosuvastatiin mõjutaks neid võimeid. Siiski tuleb silmas pidada, et ravi ajal võib tekkida pearinglus, millega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel 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 tabelkokkuvõte

Järgnevas tabelis on esitatud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis tugineb kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel. Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõte vastavalt esinemissagedusele ja MedDRA organisüsteemi klassile (SOC).

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt:

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
Väga harv ($< 1/10\ 000$);

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed vastavalt kliiniliste uuringute andmetele ja turuletulekujärgsele kogemusele

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|--|------------------------------|--|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | | | Trombotsütopeenia | | |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | | | Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem | | |
| <i>Endokriinsüsteemi häired</i> | Suhkurtõbi ¹ | | | | |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i> | | | | | Depressioon |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | Peavalu, pearinglus | | | Polüneuropaatia, mälu kaotus | Perifeerne neutropaatia, unehäired (sh unetus ja |

| | | | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|
| | | | | | hirmuunenäod) |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | | | | | Kõha, õhupuudus |
| <i>Seedetrakti häired</i> | Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu | | Pankreatiit | | Kõhulahtisus |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i> | | | Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus | Ikterus, hepatiit | |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | | Sügelus, lööve, urtikaaria | | | Stevensi-Johnsoni sündroom |
| <i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i> | Lihaskõhval | | Müopaatia (sh müosiit), rabdomüolüüs | Artralgia | Immuunvahendatud nekrotiseeruv müopaatia, kõõluste häired, mis mõnikord komplitseeruvad rebenditeks |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i> | | | | Hematuuria | |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i> | | | | Günekomastia | |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Asteenia | | | | Tursed |

¹Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (tühja kõhu vereglükoosi väärtus >5,6 mmol/l, KMI >30 kg/m², triglütseriidide tõus, hüpertensioon).

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 proteiinuuriat. 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 sagesel vahelisel määral nihe negatiivsest leiuks positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse andmetest lähtub, et proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, aga kliiniliste uuringute andmed näitavad, et selle esinemissagedus on 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 KK sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui KK 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 arvil rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud annusest sõltuvat maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte olid 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee 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, mitte-HDL-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, mitte-HDL-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 | Mitte-HDL-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 diabeedihäiged 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) ligi 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 ööpäevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnõrdele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20 mg...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas langes LDL-kolesterooli tase 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 sündmuste 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 ateroskleroosilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 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 platseebogrupiga võrreldes 45% ($p < 0,001$).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses $>20\%$; 1558 patsienti) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja ($p=0,028$) märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta 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 tulemusnäitaja märkimisväärselt ($p=0,0003$) võrreldes platseeboga. Absoluutne riski langus sündmuste 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), nasofarüingit (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, 10 ja 20 mg puhul, platseebo näitaja oli võrdluseks 0,7%.

40-nädala lõpuks oli avatud, eesmärk-annuseni tiitritud uuringus, annustega kuni 20 mg üks kord ööpäevas saavutatud 70 patsiendil 173-st (40,5%) eesmärgiks olnud LDL-C väärtus 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 ravimi kõrvaltoimete võrdluseks.

Samuti uuriti rosuvastatiini 2-aastasest 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 ööpäevas ja patsientidel vanuses 10...17 aastat (n=134) maksimaalse annuseni 20 mg kord ööpäevas.

24-kuulise rosuvastatiinravi 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 järgmistest teisest lipiidide ja lipoproteiinide tunnustes: HDL-C, TG, 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).

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada rosuvastatiini uuringute tulemusi kõigil laste alamrühmadel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, esmase kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning südame-veresoonkonna haiguste ennetuses (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 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 2C19, 3A4 ja 2D6 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. Muutumatu eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 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 eripopulatsioonid:

Vanus ja sugu: Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale. Rosuvastatiini farmakokineetika oli perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanud vabatahtlikele (vt allpool „Lapsed“).

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.

Neerupuudulikkus: 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.

Maksapuudulikkus: Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnenud 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 plasmakontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasmakontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. Kliinilises praktikas seda spetsiifilist genotüüpiseerimist ei kasutata, kuid patsientidel, kellel teadaolevalt esinevad seda tüüpi polümorfismid, on soovitatav madalam Rosuvastatin Actavis'e ööpäevane annus.

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 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. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisena ja 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

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon tüüp A
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Laktoosmonohüdraat

Makrogool 3350

Triatsetiin

Karmiin (E120) (10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettides)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC-Alu blistrid: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 tabletti.

HDPE tabletipurgid koos hapnikusidujaga: 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 783312

20 mg: 783412

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.05.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2018