

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROVASYN 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ROVASYN 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ROVASYN 10 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini rosuvastatiinkaltsiumina.

ROVASYN 20 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini rosuvastatiinkaltsiumina.

INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 96,79 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 193,57 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

ROVASYN 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosa, ümmargune, kaksikkumer, kaetud tablett, ühel küljel sissepressitud kirje 'ROS' ja '10' selle all, teine külg on sile, tableti diameeter 7 mm.

ROVASYN 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosa, ümmargune, kaksikkumer, kaetud tablett, ühel küljel sissepressitud kirje 'ROS' ja '20' selle all, teine külg on sile, tableti diameeter 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ravi

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

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi lisaks dieedile ja muudele vere lipiidisisaldust vähendavatele meetmetele (nt LDL aferees) või kui nimetatud meetmeid ei saa rakendada.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata kolesteroolivaene dieet, mis peab jätkuma ka medikamentoosse ravi ajal. Ravimi annus tuleb valida individuaalselt, sõltuvalt ravi eesmärgist ja ravimi efektiivsusest, võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid.

Annustamine

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitatav suukaudne algannus on 5 või 10 mg üks kord ööpäevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga patsiendi kolesterooli taset ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning potentsiaalset riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajadusel võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annuse võrra (vt lõik 5.1). Kuna 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 nendel patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellel annusest 20 mg ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks. Sellisel juhul on vajalik patsientide rutiinne jälgimine (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine eriarsti poolt.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

Lapsed

Ravi lastel viivad läbi ainult spetsialistid.

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

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

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

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

Rosuvastatiini kasutamise kogemused homosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel põhinevad piiratud arvul lastel vanuses 8...17 aastat.

Rosuvastatiini 40 mg tablett ei sobi kasutamiseks lastele.

Alla 6-aastased lapsed

Rosuvastatiini ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei ole ROVASYN'i soovitatav kasutada alla 6-aastaste laste ravis.

Kasutamine eakatel

Üle 70 aastastele patsientidele on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Teisi annuse kohandamise soovitusi sõltuvalt vanusest ei ole.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Soovituslik algannus keskmise neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens <60 ml/min) on 5 mg. 40 mg annus on vastunäidustatud keskmise neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel on ROVASYN'i mis tahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Annustamine maksakahjustusega patsientidele

Rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusu ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kellel Child-Pugh skoor oli 7 punkti ja vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 (vt lõik 5.2). Neil tuleb ravi määramisel arvesse võtta ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Kogemused patsientidega, kellel Child-Pugh skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad. ROVASYN on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Rass

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

Geneetilised polümorfismid

Teatud geneetilised polümorfismid võivad põhjustada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel on sellised spetsiifilised genotüübid, on soovitatav kasutada madalamat ROVASYN'i ööpäevast annust.

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

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

Kaasuv ravi

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

ROVASYN on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- aktiivse maksahaigusega patsientidele, k.a seletamatu püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ning seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga (*upper limit of normal*, ULN);
- raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- müopaatia patsientidele;
- samaaegset tsüklosporiini ravi saavatele patsientidele;
- raseduse ja rinnaga toitmise 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:

- keskmine 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;

- situatsioonid, kus võib ilmned ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine;
 - aasia päritoluga patsiendid;
 - samaaegne fibraatide manustamine.
- (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, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Ei ole näidatud, et see proteinuuria ennustaks ägedat või süvenevat neeruhaigust (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on neerudega seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem. 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. Rabdomüolüüsi väga harvadest juhtudest on teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nende preparaatide kombineeritud kasutamisega tuleb olla ettevaatlik, kuna välistada ei saa farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5). Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on turuletulekujärgselt rosuvastatiini kasutamise seotud rabdomüolüüsi teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem.

Rosuvastatiini 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 rabdomüolüüsist (sh mõned letaalse lõppega juhud) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui ilmnevad mis tahes lihaskõrge, -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 ROVASYN'i ja fusidiinhappe koosmanustamise vajadust kaaluma ainult juhupõhiselt ning ravi peab toimuma hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse määramine vereseerumis

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

Enne ravi

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

- neerukahjustus,
- hüpotüreoidism,
- 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 ilmned ravimi plasmakontsentratsiooni tõus (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2),
- samaaegne fibraatide kasutamine.

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

Ravi ajal

Patsiendid peavad arsti koheselt teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, -nõrkus või krampid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil tuleb määrata CK aktiivsus veres. Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on tugevad ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (isegi kui CK on ≤5 korra üle normi ülemise piiri). Nähtude kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb ROVASYN'i või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik.

Ravi ajal statiinidega, k.a rosuvastatiiniga või pärast ravi, on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) juhtudest. Kliiniliselt iseloomustab IMNM'i proksimaallihaste nõrkus ning CK taseme tõus seerumis, mis püsib, hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati koos teiste ravimitega väikesele arvule patsientidele, 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 fungitsiidide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb oht müopaatia tekkeks, mistõttu rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Enne rosuvastatiini kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonide võimalike riskide vahet. 40 mg annuse kasutamine samaaegselt fibraatidega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

ROVASYN'i ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge tõsine seisund, mis võib viidata müopaatiale või mis võiks kuidagi soodustada rhabdomyolüüsi järgse 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 ROVASYN'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

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

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

Rass

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

Proteaasi inhibiitorid

Rosuvastatiini ja erinevaid proteaasi inhibiitoreid kombinatsiooni ritonaviiriga samaaegselt kasutataval isikutel on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasmakontsentratsioone. Kui ravi ROVASYN'iga alustatakse ja annust tiitritakse, tuleb kaaluda ROVASYN'i lipiidide taset langetavast toimest saadavat kasu ja võimalust, et rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tõuseb proteaasi inhibiitoreid kasutataval

HIV patsientidel. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui ROVASYN'i annust on korrigeeritud (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Laktoosi talumatus

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinide ravimklassi kuuluvad ravimid tõstavad vere glükoositaset ning mõningatel patsientidel, kellel on suur risk diabeedi tekkeks, võib tekkida selline hüperglükeemia, kus on vajalik diabeedi asjakohane ravi. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähenemine, mistõttu see ei tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tõusnud triglütseriidid, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt riiklikele ravijuhenditele.

JUPITER-uuringus oli teatatud suhkurtõve üldine esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini grupis ja 2,3% platsebo grupis, avaldades peamiselt patsientidel, kelle vere glükoositase söömata olekus oli 5,6...6,9 mmol/l.

Lapsed

Pikkuskasvu, kehakaalu, BMI (kehamassi indeks) ja sugulise küpsuse sekundaarseid tunnuseid Tanneri staadiumite järgi on hinnatud kahe aasta jooksul 6...17-aastastel patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini. Kaks aastat kestnud uuringuravi ei mõjutanud uuritavatel pikkuskasvu, kehakaalu, BMI ega sugulist küpsust (vt lõik 5.1).

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt manustatud ravimite toime rosuvastatiinile

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

Tsüklosporiin: Rosuvastatiini koosmanustamisel tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) ligi 7 korda, võrreldes tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtustega (vt tabel 1). ROVASYN on vastunäidustatud patsientidele, kes samaaegselt kasutavad tsüklosporiini (vt lõik 4.3).

Koosmanustamine ei põhjastanud muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

Proteaasi inhibiitorid: Samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata (vt tabel 1). Näiteks ühes farmakokineetilises uuringus ilmsid, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi

inhibiitori (300 mg atasanaviir/100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele tõusis rosuvastatiini AUC ligikaudu kolm ning C_{max} seitse korda. ROVASYN'i ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombineerimist võib kaaluda pärast ROVASYN'i annuse korrigeerimise hoolikat kaalumist, mis lähtub rosuvastatiini eeldatavast plasmakontsentratsiooni tõusust (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 müopaatiat ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini annus 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad samuti alustama ravi annusega 5 mg.

Fusidiinhape: Süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel manustamisel võib suurened müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) ei ole veel teada. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsisist (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

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

Esetimiib: Rosuvastatiini AUC tõusis 1,2-kordselt 10 mg ROVASYN'i ja 10 mg esetimiibi manustamisel hüperkolesteroleemiaga isikutele (tabel 1.). Farmakodünaamilist koostoimet ning sellega seotud kõrvaltoimeid ROVASYN'i ja esetimiibi kasutamisel ei saa välistada (vt lõik 4.4).

Antatsiidid: ROVASYN'i samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50%. Samas see toime nõrgenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast ROVASYN'i. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin: ROVASYN'i koosmanustamisel erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Tsütokroom P450 ensüümid: *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Lisaks on rosuvastatiin nendele isoensüümidele halb substraat. Seetõttu tsütokroom P450 vahendatud metabolismist põhjustatud ravimite koostoimeid ei ole oodata. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

Koostoimed, mis nõuavad rosuvastatiini annuse muutmist (vt ka tabel 1): Kui ROVASYN'i tuleb manustada koos teadaolevalt rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendavate ravimitega, tuleb ROVASYN'i annust muuta. ROVASYN'i algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasmakontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. ROVASYN'i maksimaalset ööpäevast annust tuleb muuta nii, et rosuvastatiini eeldatav plasmakontsentratsioon ei ületaks ROVASYN'i 40 mg ööpäevast annust (ilma kaasuva ravita). Näiteks võib kasutada 20 mg ROVASYN'i koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) või 10 mg ROVASYN'i ritonaviiri/atasanaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

Tabel 1. Samaaegselt manustatud ravimite toime rosuvastatiini plasmakontsentratsioonile (AUC; alanevas järjekorras); andmed avaldatud kliinilistest uuringutest

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin, 75 kuni 200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1 korda ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva,	10 mg, ühekordne annus	3,1 korda ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1 korda ↑
Gemfibrosiil, 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9 korda ↑
Eltrombopaag, 75 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6 korda ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5 korda ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4 korda ↑
Dronedaron, 400 mg kaks korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4 korda ↑
Itrakonasool, 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4 korda ↑**
Esetimiib, 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2 korda ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitazar, 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümaariin, 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	28% ↓
Baikaliin, 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓
Regorafeniib, 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8 korda ↑
Velpatasviir, 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7 korda ↑
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 korda ↑
Grasopreviir 200 mg / elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3 korda ↑
Glekapreviir 400 mg / pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2 korda ↑

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

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

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

Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

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

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi: Rosuvastatiini kasutamisel samaaegselt suu kaudu manustatavate kontratseptiividega suurenes etüüülöstradiooli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi andmeid ei ole, mistõttu ei saa samasugust toimet välistada. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samaaegselt kasutanud ja hästi talunud.

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

Lapsed:

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

ROVASYN on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Rasedus

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Imetamine

Rosuvastatiin imendub rottide piima. Rosuvastatiini imendumise kohta inimese rinnapiima puuduvad andmed (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, on vähetõenäoline, et rosuvastatiin seda võimekust mõjutaks. Siiski tuleb silmas pidada, et ravi ajal võib ilmnedä peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini kasutamisel ilmnenuä kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi rosuvastatiiniga alla 4% patsientidest.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgnevas tabelis on esitatud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis tugineb kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissageduse ja organsüsteemi klasside (*system organ class*, SOC) järgi.

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

Tabel 2. Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	<i>Diabetes mellitus¹</i>				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu Pearinglus			Polüneuropaatia Mälu kaotus	Unehäired (sh unetus ja luupainajad)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Köha Hingeldus
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus Iiveldus Kõhuvalu		Pankreatiit		Diarröa
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus Hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus Lööve Urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia		Müopaatia (sh müosiit) Rabdomüolüüs Lupuse-sarnane sündroom Lihase ruptuur	Artralgia	Immuunvahendatud nekrotiseeruv müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Tursed

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

Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, tundub kõrvaltoimete esinemissagedus olevat 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 sagenes vähesel 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 ning kliiniliste uuringute andmed näitavad, et selle esinemissagedus on väike.

Toime skeletilihastele: Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatiat (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 CK sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui CK 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 kasutatavatest 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).
- Kõõluse kahjustused, vahel tüsistunud rebendiga.

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 täheldati lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10 korda 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 müügiloo 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. Hemodialüüsis ei ole tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitor, 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 vanusest, 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*, EAS; 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 tiitriti 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 juhtnööridele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Jõulise tiitrimisega 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), aga 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 lokalisatsiooni 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 aterosklerootilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17802 mehel (≥ 50 aastased) ja naisel (≥ 60 aastased).

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

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

Kõrge riskiga patsientide alarühma (riski lähteväärtus $>20\%$ vastavalt Framinghami riskikriteeriumitele, 1558 patsienti) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja märkimisväärne vähenemine rosuvastatiini rühmas võrreldes platseeborühmaga ($p=0,028$). 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 $\geq 5\%$; 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) uuringujärgse analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini rühmas kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja märkimisväärselt ($p=0,0003$), võrreldes platseebo rühmaga. 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% rosuvastatiini, 0,2% platseebo rühmas), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiini, 0,02% platseebo rühmas) ja nahalööve (0,02% rosuvastatiini, 0,03% platseebo rühmas). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida oli platseeboga sama palju või sagedamini, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiini, 8,6% platseebo rühmas), nasofarüngiit (7,6% rosuvastatiini, 7,2% platseebo rühmas), seljavalu (7,6% rosuvastatiini, 6,9% platseebo rühmas) ja müalgia (7,6% rosuvastatiini, 6,6% platseebo rühmas).

Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus (176 osalejat, kellest 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane avatud rühmadega rosuvastatiini annuse tiitrimisfaas (173 osalejat, kellest 96 poisslast ja 77 tütarlast), osalesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevad 10 kuni 17-aastased patsiendid (Tanneri II...V staadium, tütarlapsed vähemalt üks aasta pärast menarhet), kes said iga päev 12 nädala jooksul 5, 10 või 20 mg rosuvastatiini või platseebot ning seejärel 40 nädala jooksul rosuvastatiini. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest 10 kuni 13-aastased ning ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt II, III, IV ja V staadium Tanneri skaalal.

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

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

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

Samuti uuriti rosuvastatiini 2-aastases avatud rühmadega tiitritavas uuringus 198 lapsel vanuses 6...17 aastat (88 poisslast ja 110 tütarlast, Tanneri <II...V staadium), kes põdesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat. Algannus kõigile patsientidele oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. Patsientidel vanuses 6...9 aastat (n=64) sai tiitrida maksimaalse annuseni 10 mg üks kord ööpäevas ja patsientidel vanuses 10...17 aastat (n=134) maksimaalse annuseni 20 mg üks kord ööpäevas.

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

Rosuvastatiin 5 mg, 10 mg ja 20 mg puhul saavutati samuti statistiliselt olulisi keskmisi muutusi baasväärtusest järgmistes teistes lipiidide ja lipoproteiinide tunnustes: HDL-C, 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).

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

Statistiliselt olulist (p=0,005) LDL-C 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 üld-C (20,1%; p=0,003), mitteHDL-C (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-C langus pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg, millele eelnes 6-nädalane ravi platseeboga, püsis 12-nädalase jätkuravi jooksul.

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

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

7 lapsel ja noorukil (vanuses 8...17 aastat), kes osalesid homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia avatud rühmadega tiitritavas uuringus (vt eespool), oli LDL-C (21,0%), üld-C (19,2%) ja mitteHDL-C (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 alamrühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, 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 ligikaudu 20%.

Jaotumine

Rosuvastatiin seondub ulatuslikult maksakoega, 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

Rosuvastatiinist metaboliseerub vaid ligikaudu 10%. *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin on halb substraat tsütokroom P450 põhiselele metabolismile. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis vaid CYP2C9 isoen süüm, kusjuures 2C19, 3A4 ja 2D6 mängisid vähemolulisemat osa. Peamised metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonmetaboliidid. N-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 50% vähem aktiivne kui rosuvastatiin, samal ajal kui laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Rosuvastatiin moodustab enam kui 90% tsirkuleeriva HMG CoA reduktaasi inhibiitori aktiivsusest.

Eritumine

Ligikaudu 90% rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatuult 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/mittelineaarsus

Rosuvastatiini plasmakontsentratsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi korduvate päevaste annuste manustamisel selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Patsientide eripopulatsioonid

Vanus ja sugu: Täiskasvanutel ei ole vanusel või sool kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale. Rosuvastatiini farmakokineetika oli heterosügootse perekondliku 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: Erineva neerukahjustuse astmega patsientidel läbiviidud uuringus ei olnud kergel kuni keskmisel 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 plasmakontsentratsiooni suurenemist. Seevastu kahel indiviidil Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset plasmakontsentratsiooni suurenemist. Rosuvastatiini kasutamise kogemused patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9, 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 rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusuga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. Kliinilises praktikas neid spetsiifilisi genotüüpe ei ole tuvastatud, aga kui on teada, et patsiendil esineb seda tüüpi polümorfism, soovitatakse kasutada ROVASYN'i madalamaid ööpäevaseid annuseid.

Lapsed: Kaks rosuvastatiini (manustati tablettidena) 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, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole tehtud. Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes kliinilistele raviannustele sarnaste annuste manustamisel: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi hiirte ja rottide maksas, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnes ahvidel ja koertel kõrgete annuste juures testikulaarne toksilisus. Reproduktiivtoksilisus ilmnes rottidel; täheldati pesakonna suuruse ning kehakaalu ja järglaste elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovituslikke annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos PH-101

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Krospovidoon, tüüp A

Mikrokristalliline tselluloos PH-102

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

ROVASYN 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, triatsetiin, punane raudoksiid (E172).

ROVASYN 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, triatsetiin, punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-Al-PVC/Al blistrid.

Pakendi suurused: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol

Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 828413

20 mg: 828313

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019