

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuvastatin Accord, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Accord, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Accord, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Accord, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Rosuvastatinum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Laktoos:

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 92 mg laktoosi.
Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 89 mg laktoosi.
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 178 mg laktoosi.
Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 164 mg laktoosi.

Alluurpunane AC:

Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,034 mg alluurpunast AC.

Päikeseloojangukollane:

Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,04 mg päikeseloojangukollast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg: kollane ümmargune läbimõõduga ligikaudu 7 mm kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „5” ja teisel küljel „R”.

10 mg: roosa ümmargune läbimõõduga ligikaudu 7 mm kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „10” ja teisel küljel „R”.

20 mg: roosa ümmargune läbimõõduga ligikaudu 9 mm kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „20” ja teisel küljel „R”.

40 mg: roosa ovaalne ligikaudu 11,5 mm pikk ja 6,9 mm lai kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „40” ja teisel küljel „R”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ravi

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

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

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet ja seda peab patsient ravi ajal jätkama. Annus tuleb määrata individuaalselt ravi eesmärgi ja patsiendi ravivastuse järgi, võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid.

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas nii neile patsientidele, kes ei ole varem statiine saanud, kui ka neile, kes on varem saanud teist HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorit. Algannuse valik peab arvestama konkreetse patsiendi kolesteroolisisaldust ja tuleviku kardiovaskulaarseid riske, nagu ka kõrvaltoimete võimalikke riske (vt allpool). Annust võib vajadusel kohandada järgmise annusetasemeni 4 nädala pärast (vt lõik 5.1). Arvestades kõrvaltoimetest sagedasemat teatamist 40 mg annuse puhul võrreldes väiksemate annustega (vt lõik 4.8), tuleb kaaluda lõplikku tiitrimist maksimaalse annuseni 40 mg ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellel esineb suur kardiovaskulaarne risk (eriti perekondliku hüperkolesteroleemia anamneesiga patsiendid), kes ei saavuta ravieesmärki annusega 20 mg ja kes läbivad rutiinse järelkontrolli (vt lõik 4.4).

Ravi 40 mg annusega on soovitatav alustada eriarsti järelevalve all.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

Lapsed

Ravi lastel võivad läbi viia ainult spetsialistid.

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

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...9-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5...10 mg üks kord ööpäevas suukaudselt. 10 mg-st suuremate annuste ohutust ja efektiivsust selles populatsioonis ei ole uuritud.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10...17-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5...20 mg üks kord ööpäevas suukaudselt. 20 mg-st suuremate annuste ohutust ja efektiivsust selles populatsioonis ei ole uuritud.

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

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

Laste puhul on 20 mg annusest erinevate annuste kasutamise kogemus piiratud.

40 mg tablett ei ole sobilik kasutamiseks lastel.

Alla 6-aastased lapsed

Alla 6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole Rosuvastatin Accord'i soovitatav kasutada alla 6-aastastel lastel.

Kasutamine eakatel

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

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

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

Annustamine maksakahjustusega patsientidele

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

Rass

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

Geneetiline polümorfism

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

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

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

Samaaegne ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt OATP1B1 ja BCRP). Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk on suurem, kui rosuvastatiini kasutada samaaegselt koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni koostoime tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir kombinatsioonis atasanaviiri, lopinaviiri

ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui vähegi võimalik, tuleks kaaluda alternatiivseid ravimeid ja vajaduse korral kaaluda rosuvastatiini ajutist katkestamist. Olukordades, kus nende ravimite ja rosuvastatiini samaaegne ravi on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski ning rosuvastatiini annustamise kohandamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukadune.

Rosuvastatin Accord'i võib manustada ükskõik mis ajal päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Rosuvastatin Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

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

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

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

(vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2.)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele

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

Toime skeletilihastele

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

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

Kreatiinkinaasi mõõtmine

Kreatiinkinaasi (*Creatine Kinase*, CK) ei tohi mõõta pärast pingelist kehalist koormust või CK sisalduse suurenemist põhjustava usaldusväärse alternatiivse põhjuse olemasolul, mis raskendab

tulemuse tõlgendamist. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul analüüsi korrata. Kui kordustest kinnitab ravieelset CK väärtust > 5 korda üle normi ülemise piiri, ei tohi ravi alustada.

Enne ravi

Patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb rosuvastatiini nagu ka teisi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoreid määrata ettevaatusega. Selliste tegurite hulka kuuluvad:

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

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

Ravi ajal

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

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

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu toime tugevnemist skeletilihastele vähesel arvul patsientidel, kes said Rosuvastatin Accord'i ja kaasuvat ravi. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia suurenenud esinemissagedust patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoreid koos fibriinhappe derivaatidega, sealhulgas gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste ravimite, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibootikumidega. Gemfibrosiil suurendab müopaatia riski manustamisel koos mõnede HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega. Seetõttu ei soovitata Rosuvastatin Accord'i ja gemfibrosiili kombinatsiooni. Edasist lipiidide plasmakontsentratsioonide muutustest saadavat kasu, mis saavutatakse Rosuvastatin Accord'i kombineeritud kasutamisel fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades selliste kombinatsioonide võimalikke riske. 40 mg annus on vastunäidustatud fibraadi samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Rosuvastatin Accord'i ei tohi kasutada ühelegi patsiendile, kellel esineb tõsine äge seisund, mis viitab müopaatiale või võiks soodustada rabdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse teket (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, rasked metaboolsed, endokriinsed ja elektrolüütide tasakaalu häired või kontrollimatud krampid).

Toime maksale

Nagu teisi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoreid, tuleb ka Rosuvastatin Accord'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Maksafunktsiooni testid soovitatakse teha enne ravi algust ja 3 kuud hiljem. Ravi Rosuvastatin Accord'iga tuleb katkestada või annust vähendada, kui seerumi transaminaaside sisaldus on üle normi ülemise piiri rohkem kui 3 korda. Tõsistest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuse suurenemine) teatamise sagedus turuletulekujärgsel kasutamisel on suurem 40 mg annuse puhul.

Hüpotüreoidismi või nefrootilise sündroomi poolt põhjustatud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne ravi alustamist Rosuvastatin Accord'iga ravida põhihaigust.

Rass

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

Proteaasi inhibiitorid

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

Laktoositalumatus

Rosuvastatin Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidefitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui ravimirühm tõstavad vere glükoosisisaldust ning võivad mõningatel kõrge suhkurtõve riskiga patsientidel põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähenemine, mistõttu see ei tohiks olla statiini ravi lõpetamise põhjuseks. Hüperglükeemia tekkeriskiga patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m² kohta, suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt, vastavalt riiklikele ravijuhistele.

JUPITER-uuringus oli teatatud suhkurtõve üldine sagedus 2,8% rosuvastatiini rühmas ja 2,3% platseebo rühmas, avaldades peamiselt patsientidel, kelle tühja kõhu vere glükoosiväärtused olid 5,6 kuni 6,9 mmol/l.

Lapsed

Pikkuskasvu, kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ja Tanneri skaalale toetuvate sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste uuring piirdub kaheaastase perioodiga rosuvastatiiniga ravi saavatel lastel

vanuses 6...17 aastat. 2 aastat kestnud uuringu järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1).

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

Päikeseloojangukollase FCF alumiiniumlaki ja alluurpunasega seotud allergilised reaktsioonid
Rosuvastatiin 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki ja alluurpunast, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaasuvate ravimite mõju rosuvastatiinile

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

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

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

Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust langetavad ravimid: samaaegne Rosuvastatiin Accord'i ja gemfibrosiili kasutamine põhjustas rosuvastatiini C_{max} -i ja AUC kahekordse suurenemise (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliste koostoime uuringute andmete alusel ei ole oodata olulisi farmakokineetilisi koostoimeid fenofibraadiga, siiski võivad esineda farmakodünaamilised koostoimed. Gemfibrosiil, fenofibraat, teised fibraadid ja niatsiini lipiididesisaldust vähendavad annused (1 g ööpäevas või rohkem) suurendavad müopaatia riski, kui neid manustatakse samal ajal HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võime põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. 40 mg annus on vastunäidustatud fibraadi samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi tuleb neil patsientidel samuti alustada 5 mg annusega.

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

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

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

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

Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1): kui on vaja kasutada Rosuvastatin Accord'i koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, tuleb Rosuvastatin Accord'i annuseid kohandada. Rosuvastatin Accord'i algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui oodatav ekspositsiooni tõus (AUC) on ligikaudu kahekordne või enam. Maksimaalne ööpäevane Rosuvastatin Accord'i annus tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks 40 mg ööpäevast Rosuvastatin Accord'i annust, mis on võetud ilma koostoimet avaldavate ravimiteta. Nt 20 mg Rosuvastatin Accord'i koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg Rosuvastatin Accord'i koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75 mg kuni 200 mg 2 korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreel 300 mg algannus, millele järgneb 75 mg 24 tunni pärast	20 mg üksikannus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaron 400 mg 2 korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0.3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümarin 140 mg 3 korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	28% ↓
Baikaliin 50 mg 3 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓
Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8 kordne ↑
Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7 kordne ↑
Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks	5 mg, ühekordne annus	2,6 kordne ↑

korda ööpäevas, 14 päeva		
Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3 kordne ↑
Glekapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2 kordne ↑
<p>* Andmed, mis on esitatud kui “x-kordne” näitavad lihtsat suhet koosannustamise ja ainult rosuvastatiini vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des näitavad vaid rosuvastatiiniga seotud protsentuaalset erinevust. Kasv on märgitud kui “↑”, muutuse puudumine kui “↔”, langus kui “↓”.</p> <p>**Mitmed koostoime uuringud on läbi viidud erinevate rosuvastatiini annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe.</p>		

Rosuvastatiini mõju samaaegselt manustatud ravimitele

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

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

Teised ravimid:

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

Fusidiinhape: koostoimeuuringuid rosuvastatiini ja fusidiinhappega ei ole teostatud. Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib statiinide ja süsteemse fusidiinhappe samaaegsel manustamisel suurenda. Selle koostoime tekkemehhanism (kas farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Sellist kombinatsiooni saavate patsientide hulgas on esinenud rabdomüolüüsi (sh surmajuhtumid).

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rosuvastatin Accord on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna kolesterool ja muud kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arengu jaoks olulised, kaalub HMG-CoA-reduktaasi inhibeerimisest tingitud võimalik risk üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed on näidanud mõningast kahjustavat toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi kohe katkestada.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi ¹				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, peeringlus			Polüneuropaatia, mälukaotus	Perifeerne neuropaatia, unehäired (sh unetus ja hirmuunenäod)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Köha, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus, hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus, lööve, urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia		Müopaatia (sh müosiit), rabdomüolüüs, luupusesarnane sündroom, lihasrebend	Artralgia	Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia, kõõluskahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Ödeem
¹ Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI >30 kg/m ² , suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis hüpertensioon).					

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

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

Toime skeletilihastele: toimetest skeletilihastele, nt müalgiast, müopaatias (sealhulgas müosiit) ja harva rabdomüolüüsist koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma, on rosuvastatiiniga ravitud patsientidel teatatud kõigi annuste manustamisel ja eriti annuste puhul > 20 mg. Annusest sõltuvat CK sisalduse suurenemist on täheldatud rosuvastatiini saavatel patsientidel, enamik juhtudest olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad. Kui CK sisaldus on suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

Mõnede statiinide puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

Lapsed: 52 nädalat rosuvastatiiniga ravi saanud laste ja noorukite kliinilises uuringus täheldati kreatiinkinaasi tõusu üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümptomeid pärast treeningut või kehalise aktiivsuse tõusu sagedamini kui täiskasvanutel (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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin langetab suurenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning tõstab HDL-kolesterooli sisaldust. See langetab ka ApoB, mitte-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG sisaldust ja tõstab ApoA-I sisaldust (vt tabel 3). Rosuvastatiin vähendab ka LDL-C/HDL-C, üldkolesterooli/HDL-C ja mitte-HDL-C/HDL-C ning ApoB/ApoA-I suhteid.

Tabel 3. Annusest sõltuv toime primaarse hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIa ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine protsentuaalne muutus võrreldes esialgse väärtusega)

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

Ravitoime saavutatakse 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest ravivastusest saavutatakse 2 nädala jooksul.

Maksimaalne ravivastus saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja pärast seda säilitatakse samal tasemel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel, nii koos hüpertriglütserideemiaga kui ilma, sõltumata rassist, soost või vanusest ja eripopulatsioonides, näiteks suhkurtõve või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

III faasi kliiniliste uuringute summaarsete andmete alusel on näidatud, et rosuvastatiin on tõhus enamiku IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientide (keskmine esialgne LDL-C ligikaudu 4,8 mmol/l) raviks kuni Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, EAS; 1998) heakskiidetud sihtväärtuste saavutamiseni; ligikaudu 80% patsientidest, keda raviti 10 mg annusega, saavutasid EASi sihid LDL-C sisalduse osas (< 3 mmol/l).

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

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

Kliinilistes uuringutes väikese hulga patsientidega on näidatud, et rosuvastatiinil on täiendav toime triglütseriidide taseme langetamisel, kui seda kasutada kombinatsioonis fenofibraadiga, ja HDL-C tasemete tõstmisel, kui seda kasutada kombinatsioonis niatsiiniga (vt lõik 4.4).

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

JUPITER uuring (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*, Põhjendus statiinide kasutamiseks esimeses ennetuses): Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini toimet tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemisele 17 802 mehel (≥ 50 -aastased) ja naisel (≥ 60 -aastased).

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

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

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses $>20\%$; 1558 patsienti) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine ($p=0,028$) rosuvastatiinirühmas võrreldes platseeborühmaga. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsientaasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,193$). Kõrge riskiga patsientide alarühma (SCORE riski lähteväärtus $\geq 5\%$, mida on ekstrapoleeritud hõlmamaks üle 65-aastaseid; kokku 9302 patsienti) uuringujärgsel analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine ($p=0,0003$) rosuvastatiinirühmas võrreldes platseeborühmaga. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsientaasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,076$).

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

Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus (n=176, 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane avatud rühmadega rosuvastatiini annuse tiitrimisfaas, said 10...17-aastased heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid (n=173, Tanner skaala II...V, 96 noormeest ja 77 tütarlaps, kellel on esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) 12 nädala jooksul iga päev 5, 10 või 20 mg rosuvastatiini või platseebot ning seejärel said kõik 40 nädala jooksul üks kord ööpäevas rosuvastatiini. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest 10...13-aastased ning ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt II, III, IV ja V Tanneri staadiumis.

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

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

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

Pärast 24-kuulist ravi rosuvastatiiniga oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega -43% (algväärtus 236 mg/dl, 24 kuu järgselt 133 mg/dl). Igas vanuserühmas oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega järgmine: 6...<10-aastased -43% (algväärtus 234 mg/dl, 24 kuu järgselt 124 mg/dl); 10...<14-aastased (algväärtus 234 mg/dl, 24 kuu järgselt 124 mg/dl) ja 14...<18-aastased -35% (algväärtus: 241 mg/dl, 24 kuu järgselt 135 mg/dl).

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

24-kuulise ravi järgselt ei täheldatud toimet kasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4).

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

olid uuringu alates esetimiib- või afereesravigil, 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 üldkolesterooli (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 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%), üldkolesterooli (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 Raviamet ei kohusta esitama rosuvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, primaarse kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravi ja kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine: Rosuvastatiini maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse pärast suukaudset manustamist ligikaudu 5 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

Jaotumine: Rosuvastatiin seondub ulatuslikult maksakoega, mis on kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli ringlevast verest eraldamise peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Ligikaudu 90% rosuvastatiinist seondub plasmavalkude, peamiselt albumiiniga.

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

Eritumine: Ligikaudu 90% rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul väljaheitega (koosnedes imendunud ja imendumata toimeainest) ja ülejäänud eritub uriiniga. Ligikaudu 5% eritub muutumatult uriiniga.

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene suuremate annuste korral. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 liitrit tunnis (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu teiste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite puhul, hõlmab rosuvastatiini haaramine maksa poolt membraanitransporterit OATP-C. See transportvõrk on oluline rosuvastatiini hepaatilises elimineerimises.

Lineaarsus: Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. Korduvate päevaste annuste manustamise järel puuduvad muutused farmakokineetilistes parameetrites.

Patsientide erirühmad:

Vanus ja sugu: Täiskasvanutel puudus vanusel või sool kliiniliselt oluline mõju rosuvastatiini farmakokineetikale. Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel näis ekspositsioon olevat sarnane täiskasvanud düslipideemiaga patsientidele või sellest madalam (vt allpool „Lapsed“).

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

Neerupuudulikkus: Erineva neerukahjustuse astmega patsientide uuringus ei olnud kergel kuni keskmise raskusega neeruhaigusel mingit mõju rosuvastatiini ega N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioonile. Raske neerukahjustusega ($CrCl < 30$ ml/min) patsientidel esines kolmekordne plasmakontsentratsiooni suurenemine ja üheksakordne N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsiooni suurenemine võrreldes tervete vabatahtlikega. Rosuvastatiini tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid olid hemodialüüsi saavatel patsientidel ligikaudu 50% suuremad kui tervetel vabatahtlikel.

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

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

Lapsed: Kahe farmakokineetilise uuringu käigus rosuvastatiiniga (manustatud tablettidena) 10...17-aastastel või 6...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel (kokku 214 patsienti), leiti, et plasmakontsentratsioonid olid samad või madalamad võrreldes täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonidega. Rosuvastatiini plasmakontsentratsioonid olid ennustatavad seoses annuse ja 2-aastase uuringuperioodiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Veevaba laktoos
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kerge magneesiumoksiid
Magneesiumstearaat (E470b)
Krospovidoon, A-tüüp (E1202)

Tableti kate:

5 mg:

Hüpromelloos (E464)
Triatsetiin (E1518)
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Kollane raudoksiid (E172).

10 mg ja 20 mg

Hüpromelloos (E464)
Triatsetiin (E1518)
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Punane raudoksiid (E172)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

40 mg:

Hüpromelloos (E464)
Triatsetiin (E1518)
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)
Alluurpunane AC alumiiniumlakk (E129)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudel: Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud Alu-Alu blisterpakendisse ja HDPE pudelpakendisse (valge läbipaistmatu HDPE pudel valge läbipaistmatu PP korgiga ja valge läbipaistmatu niiskuseimajaga, millel on sinine trükk).

Pakendi suurused:

5 mg: Blisterpakend: 7, 28, 30, 60, 84, 90 või 98 tabletti blisteris.

HDPE pudel: 30 või 500 (haiglapakend) tabletti.
10 mg: Blisterpakend: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti blistris.
HDPE pudel: 30 või 500 (haiglapakend) tabletti.
20 mg: Blisterpakend: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti blistris.
HDPE pudel: 30 või 500 (haiglapakend) tabletti.
40 mg: Blisterpakend: 7, 28, 30, 60, 90, 98 või 100 tabletti blistris.
HDPE pudel: 500 (haiglapakend) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Rosuvastatin Accord, 5 mg: 889815
Rosuvastatin Accord, 10 mg: 889915
Rosuvastatin Accord, 20 mg: 890015
Rosuvastatin Accord, 40 mg: 889715

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020