

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosvaden, 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosvaden, 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosvaden, 15 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosvaden, 15 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosvaden, 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosvaden, 20 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg/5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).  
10 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).  
15 mg/5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).  
15 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).  
20 mg/5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).  
20 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

#### Taedaolevat toimet omav abiaine:

Üks 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56 mg veevaba laktoosi.  
Üks 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 112 mg veevaba laktoosi.  
Üks 15 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 84 mg veevaba laktoosi.  
Üks 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 84 mg veevaba laktoosi.  
Üks 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 112 mg veevaba laktoosi.  
Üks 20 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 112 mg veevaba laktoosi.

INN. *Rosuvastatinum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg/5 mg: kollakaspruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „10-5“ ja mille läbimõõt on ligikaudu 8,6 mm.

10 mg/10 mg: heleroosad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „10-10“ ja mille läbimõõt on ligikaudu 11 mm.

15 mg/5 mg: roosakaspruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „15-5“ ja mille läbimõõt on ligikaudu 10 mm.

15 mg/10 mg: kahvatu roosad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „15-10“ ja mille läbimõõt on ligikaudu

10 mm.

20 mg/5 mg: helekollased, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „20-5“ ja mille läbimõõt on ligikaudu 11 mm.

20 mg/10 mg: valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „20-10“ ja mille läbimõõt on ligikaudu 11 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel rosuvastatiini ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse, kui esineb suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine), lisaks teiste riskifaktorite korrigeerimisele või kui kaasneb üks järgmistest:

- primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) ravi lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline aktiivsus, kehakaalu vähenemine) 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.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet, mis peab jätkuma ka ravi ajal.

Rosvaden'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Rosvaden'ile üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Rosvaden'i annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Kui on vaja mis tahes põhjusel (nt esmakordselt diagnoositud seotud haiguse, patsiendi seisundi muutuse või ravimite koostoime tõttu) muuta fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonravimi kummagi toimeaine annust, tuleb annuse määramiseks kasutada uuesti üksikkomponente.

Hüpertensiooniga patsientidel on amlodipiini kasutatud kombinatsioonis tiasiiddiureetikumi, alfa-adrenoblokaatori, beetablokaatori või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga.

Tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel ei ole vaja muuta amlodipiini annust.

#### Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Raske neerukahjustusega patsientidel on Rosvaden'i kasutamine vastunäidustatud kõikide annuste

puhul (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Amlodipiin ei ole dialüüsiv. Dialüüsi saavatele patsientidele tuleb amlodipiini manustada erilise ettevaatusega (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole amlodipiini annusevahemikku kindlaks tehtud. Raske maksakahjustuse korral ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud.

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 7 või vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb hinnata ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Puudub ravimi kasutamise kogemus patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9. Rosvaden'i kasutamine on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Etnilised erinevused

Aasia päritolu patsientidel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2).

#### Geneetilised polümorfismid

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

#### Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sealhulgas rabdomüolüüsi) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

#### *Lapsed*

Rosvaden'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Rosvaden'i ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

#### Manustamisviis

Rosvaden'i tablette võib võtta päeva jooksul mis tahes kellaajal koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb neelata koos vedelikuga ja neid ei tohi närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

#### Rosuvastatiiniga seotud vastunäidustused:

- 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 ravi tsüklosporiiniga.
- rasedus ja imetamine ning raseduda võivad naised, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- ülitundlikkus rosuvastatiini suhtes.

#### Amlodipiiniga seotud vastunäidustused:

- raske hüpotensioon.
- šokk (sh kardiogeenne šokk).
- südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.
- ülitundlikkus amlodipiini ja dihidropüridiini derivaatide suhtes.

#### Rosvaden'iga seotud vastunäidustused:

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Toimed neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Proteiinuuria ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

#### Toimed skeletilihastele

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

#### *Kreatiinkinaasi määramine*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (CK) vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, mille puhul võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul sooritada kinnitav test. Kui ka kordustest kinnitab algse CK > 5 korda ULN, ei tohi ravi alustada.

#### *Enne ravi*

Rosvaden'i nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid tuleb rosuvastatiini sisalduse tõttu ettevaatusega määrata müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihastoksilisus anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib tekkida ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahekorda ning soovitatav on patsientide kliinilise seisundi jälgimine. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), ei tohi ravi alustada.

#### *Ravi ajal*

Patsiendid peavad arsti otsekohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, lihaskrambid või lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata CK sisaldust. Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui CK sisaldus

on  $\leq 5$  korda ULN). Lihassümptomite taandumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on kirjeldatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (IMNM) juhte statiinidega (sh rosuvastatiiniga) ravi ajal või pärast seda. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiinravi lõpetamisest hoolimata.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati väikesele arvule patsientidele koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeetilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole Rosvaden'i ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Rosvaden'i kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide taseme täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonidega seotud võimalike riskide vahekorda (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosvaden'i ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappe süsteemse ravimvormiga või 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu fusidiinhappega. Kui süsteemset ravi fusidiinhappega peetakse oluliseks, tuleb nendel patsientidel ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5).

Patsientidele tuleb soovitada võtta otsekohe arstiga ühendust, kui ilmnevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või –helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandolukordades, kus on vajalik pikemaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Rosvaden'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Rosvaden'i ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge raske seisund, mis võib viidata müopaatiala või soodustada rabdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krambid).

#### Toimed maksale

Nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid, tuleb Rosvaden'i ettevaatusega kasutada patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist rosuvastatiiniga on soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Kui seerumi transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb Rosvaden'i manustamine lõpetada või rosuvastatiini annust vähendada.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Rosvaden'iga ravi alustamist ravida põhihaigust.

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikem ja AUC väärtused suuremad; soovitatavat annusevahemikku ei ole kindlaks tehtud. Amlodipiini kasutamist tuleb seetõttu alustada väikseima soovitatud annusega ning ettevaatlik peab olema nii ravi alustamisel kui annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse suurendamine ja hoolikas jälgimine.

#### Etnilised erinevused

Farmakokineetilised uuringud on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni Aasia päritolu patsientidel

võrreldes valge rassi esindajatega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

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

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral on erandjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Sümptomiteks võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi häired (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb katkestada ravi statiinidega.

#### Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab veresuhkru taset ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib tekkida veresuhkru väärtuste tõus tasemeni, mille puhul tuleb rakendada diabeedi ravi. Selle riski kaalub aga üles statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine ning seetõttu ei tohiks see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhu veresuhkru väärtused 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhistele.

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

#### Hüpertensiivne kriis

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

#### Südamepuudulikkusega patsiendid

Amlodipiini sisalduse tõttu peab südamepuudulikkusega patsientide ravimisel olema ettevaatlik. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsiendid, oli kopsuturse teatatud esinemissagedus suurem amlodipiinravi rühmas platseeborühmaga võrreldes (vt lõik 5.1). Südamepuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid (sh amlodipiini) kasutada ettevaatlikult, sest need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma riski.

#### Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Amlodipiini võib nendel patsientidel kasutada tavalistes annustes. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Rosuvastatiini sisalduse tõttu on raske neerukahjustuse korral Rosvaden'i kõigi annuste kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### Laktoos

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

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Rosuvastatiiniga seotud koostoimed

##### *Samaaegselt kasutatavate ravimite toime rosuvastatiinile*

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

*Tsüklosporiin:* Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga olid rosuvastatiini AUC väärtused keskmiselt seitse korda suuremad tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtustest (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni muutusi.

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

*Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust vähendavad ravimid:* Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC kaks korda (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata farmakokineetiliselt oluliste koostoimete teket fenofibraadiga, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmned. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhape) kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna.

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

*Antatsiidid:* Rosuvastatiini samaaegne manustamine koos alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega viis rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast Rosvaden'i. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

*Erütromütsiin:* Rosuvastatiini ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja  $C_{max}$  30%. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

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

*Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1):* Kui rosuvastatiini on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat ilma teiste ravimite mõjuta, näiteks 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75...200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Atasnaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreeli 300 mg küllastusannus, millele järgneb 75 mg manustamine 24 tunni möödudes	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas	Andmed puuduvad	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampitsiin 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% ↓

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

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

\*\*Mitmed koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe

#### Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

*K-vitamiini antagonistid:* Samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi



antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtuste tõus. Rosuvastatiinravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i vastav jälgimine.

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

*Teised ravimid:* Koostoimete uuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt oluliste koostoimete teket digoksiiniga.

*Fusidiinhape:* Süsteemselt manustatava fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel võib suureneada müopaatia, sh rabdomüolüüsi, tekke risk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on seni teadmata. Sellist kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned letaalsed juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb ravi rosuvastatiiniga katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks (vt lõik 4.4).

#### Amlodipiiniga seotud koostoimed

##### Teiste ravimite toime amlodipiinile

*CYP3A4 inhibiitorid:* Amlodipiini samaaegne manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ravimid, makroliidid erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib viia amlodipiini ekspositsiooni märkimisväärse suurenemiseni, mis suurendab hüpotensiooni tekke riski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliinilised ilmingud võivad olla rohkem väljendunud eakatel. Seega võib vajalikuks osutuda kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

*CYP3A4 indutseerijad:* Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toime kohta amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Koos CYP3A4 indutseerijatega tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega.

Amlodipiini manustamine koos greibi või greibimahlaga ei ole soovitatav, sest mõnedel patsientidel võib suureneada ravimi biosaadavus, mille tulemusena suureneb vererõhku langetav toime.

*Dantroleen (infusioon):* Loomadel täheldati pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppenud ventrikulaarse fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarse kollapsi teket. Hüperkaleemia ohu tõttu on soovitatav kaltsiumikanali blokaatorite (nt amlodipiini) manustamist vältida patsientidel, kellel esineb eelsoodumus maliigse hüpertermia tekkeks või kes saavad maliigse hüpertermia ravi.

##### Amlodipiini toime teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku langetavale toimele.

*Takroliimus:* Manustamisel koos amlodipiiniga on risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres.

Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiini manustamisel takroliimusega ravitavatele patsientidele nende takroliimuse plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

#### *Klaritromütsiin:*

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

*Tsüklosporiin:* Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel tehtud, välja arvatud neerusiirdamispatsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiinisalduse jälgimist amlodipiini saavatel neerusiirdamispatsientidel ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

*Simvastatiin:* 10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduvate annuste samaaegsel manustamisel suurenes simvastatiini ekspositsioon 77% ainult simvastatiini manustamisega võrreldes. Amlodipiini saavatel patsientidel peab simvastatiini annus piirduma 20 mg-ga ööpäevas.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini või varfariini farmakokineetikat.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

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

### Rasedus

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegsest kasutamisest saadava võimaliku kasu. Loomkatsetest saadud andmeid reproduktsoonitoksilisuse kohta on piiratud hulgal (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati reproduktsoonitoksilisust suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haiguse endaga kaasneb suurem oht emale ja lootele.

### Imetamine

Rosvaden'i manustamise ajal on imetamine vastunäidustatud. Ei ole teada, kas amlodipiin eritub rinnapiima.

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

### Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peaosas. Amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on kliinilised andmed ebapiisavad. Ühes rottidega läbi viidud uuringus täheldati ebasoodsaid toimeid isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Rosvaden'il võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Uuringuid rosuvastatiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

Kuid ravimi farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole rosuvastatiini vastav toime tõenäoline. Sõidukijuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võib tekkida pearinglus.

Amlodipiinil võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini võtval patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib see mõjutada reaktsioonivõimet. Soovitav on ettevaatus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Rosuvastatiin	Amlodipiin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia	-	Väga harv
	Trombotsütopeenia	Harv	-
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid	-	Väga harv
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem	Harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	-	Väga harv
Endokriinsüsteemi häired	Diabeet <sup>1</sup>	Sage	-
Psühhiaatrilised häired	Unehäired (unetus, hirmuunenäod), depressioon	Teadmata	Aeg-ajalt
	Meeleolu muutused (sh ärevus)	-	Aeg-ajalt
	Segasus	-	Harv
	Depressioon	Teadmata	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu	Sage	Sage
	Minestus	-	Aeg-ajalt
	Somnolentsus	-	Sage
	Treemor, düsgeusia, hüpesteesia, paresteesia	-	Aeg-ajalt
	Hüpertoonia	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia	Teadmata	Väga harv
	Polüneuropaatia, mälukaotus	Väga harv	-
	Ekstrapüramidaalne häire	-	Teadmata
Silma kahjustused	Nägemishäired (sh kahelinägemine)	-	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	-	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	-	Sage
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	-	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt	-	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Õhetus	-	Sage
	Hüpotensioon	-	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	-	Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja	Hingeldus	Teadmata	Sage
	Riniit	-	Aeg-ajalt

mediastiinumi häired	Köha	Teadmata	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Oksendamine	-	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Iiveldus	Sage	Sage
	Düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)	-	Sage
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt
	Gastriit, igemete hüperplaasia	-	Väga harv
	Kõhukinnisus	Sage	-
	Pankreatiit	Harv	Väga harv
	Kõhulahtisus	Teadmata	-
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Väga harv	Väga harv
	Ikterus	Väga harv	Väga harv
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus*	-	Väga harv
	Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Harv	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	-	Aeg-ajalt
	Purpur, naha värvuse muutus, liighigistamine, eksanteem	-	Aeg-ajalt
	Angioödem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Quincke ödem, valgustundlikkus	-	Väga harv
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Pahklude piirkonna turse	-	Sage
	Seljavalu	-	Aeg-ajalt
	Lihaskrambid	-	Sage
	Lihavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Müopaatia (sh müosiit)	Harv	-
	Rabdomüolüüs	Harv	-
	Liigesvalu	Väga harv	Aeg-ajalt
	Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia	Teadmata	-
	Kõõluskahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga	Teadmata	-
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäire, noktuuria, sagenenud urineerimine	-	Aeg-ajalt
	Hematuuria	Väga harv	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Potentsihäired (impotentsus)	-	Aeg-ajalt
	Günekomastia	Väga harv	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Sage
	Väsimus	-	Sage
	Tursed	Teadmata	Väga sage
	Rindkerevalu, valu, halb enesetunne	-	Aeg-ajalt
Uuringud	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine	-	Aeg-ajalt

<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu veresuhkru väärtus  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, hüpertensiooni anamnees) olemasolust või puudumisest.

\*Enamasti koos kolestaasiga

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

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Toimed 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 ajal alla 1%-l patsientidest ja 40 mg kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. 20 mg annuse kasutamisel sageses vahesel määral nihe negatiivsest leiust positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete ülevaade ei ole tuvastanud põhjuslikku seost proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel.

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

*Toimed skeletilihastele:* Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti 20 mg ületavate annuste kasutamisel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatia (sealhulgas müosiiti) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres, mis enamasti oli kerge, asümptomaatiline ja mööduv. Ravi tuleb katkestada, kui CK sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

*Toimed maksale:* Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Olemasolevate andmete põhjal võib amlodipiini suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning reflektorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalisest süsteemsest hüpotensioonist kuni surmaga lõppeva šokini.

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb ravi Rosvaden'iga lõpetada ning alustada toetavat ja sümptomaatilist ravi. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi.

Amlodipiini üleannustamise tõttu tekkinud kliiniliselt olulise hüpotensiooni korral tuleb aktiivselt toetada kardiovaskulaarsüsteemi, sealhulgas jälgida sageli kardiaalset ja respiratoorset funktsiooni, tõsta jäsemed kõrgemale ning jälgida ringleva vedeliku mahtu ja uriinieritust. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib vastunäidustuste puudumisel kasutada vasokonstriktorit.

Kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine võib aidata kaasa kaltsiumikanalite blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib kasulikuks osutada maoloputus. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumise kiirust.

Kuna amlodipiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu. Ka rosuvastatiini puhul ei ole hemodialüüsist tõenäoliselt kasu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised HMG CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid, ATC-kood: C10BX09.

#### Rosuvastatiin

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

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

#### Amlodipiin

Amlodipiin on dihüdropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist), mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism tuleneb otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele. Täpne mehhanism, millega amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole täielikult kindlaks tehtud, kuid on teada, et amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust kahe toime kaudu:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda töötab. Et südame löögisagedus jääb samaks, viib südamekoormuse vähendamine müokardi energiatarbimise ja hapnikuvajaduse vähenemiseni.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja -arterioolide laiendamist nii tervetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuga varustatust koronaarspasmis (Prinzmetali ehk variantse stenokardia) korral.

Hüpertensiooniga patsientidel toob ravimi üks kord ööpäevas manustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui püstises asendis 24 tunni vältel. Toime aeglase alguse tõttu ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpertensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini üks kord ööpäevas manustamine üldist koormustaluvust, lükkab edasi stenokardia teket ja pikendab aega 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeni, samuti vähendab see nii stenokardiahoogude sagedust kui ka nitroglütseriini tablettide vajadust.

Amlodipiiniga ei ole seostatud ebasoodsaid metaboolseid toimeid või plasma lipiidide muutusi ning see sobib astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine, jaotumine

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%. Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus on kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

#### *Amlodipiin*

Pärast terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega. Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

### Biotransformatsioon/eritumine

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis isoensüüm CYP2C9, kusjuures isoensüümidel CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 oli vähemoluline osa. Peamised tuvastatud metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustab rosuvastatiin. Ligikaudu 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) roojaga, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatu kujul eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 20 tundi. Annuse suurenedes eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene. Geomeetriline keskmine plasmakliirens on ligikaudu 50 liitrit/tunnis (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, jõuab rosuvastatiin maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

#### *Amlodipiin*

Terminaalne plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja on kooskõlas üks kord ööpäevas manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult mitteaktiivseteks metaboliitideks; uriiniga eritub 10% toimeainest muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi korduval manustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

### Patsientide erirühmad:

#### *Vanus ja sugu*

Vanusel või sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Rosuvastatiini farmakokineetika perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanud vabatahtlikel täheldatuga. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võivad suurened AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel olid AUC suurenemine ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamine selline, mida on oodata vastavas vanuserühmas.

### *Rass*

Farmakokineetika uuringud näitavad rosuvastatiini AUC ja  $C_{\max}$  mediaanväärtuste ligikaudu kahekordset suurenemist Aasia päritolu isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes valge rassi esindajatega. Aasia-India päritolu isikutel on AUC ja  $C_{\max}$  mediaanväärtused ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetika erinevusi valge rassi ja mustanahaliste vahel.

### *Neerukahjustus*

Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei olnud kergel kuni mõõdukal neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile plasmas. 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 rosuvastatiini püsiseisundi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

### *Maksakahjustus*

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei ilmnenud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist patsientidel Child- Pugh' skooriga 7 või alla selle. Seevastu kahel isikul Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Puudub rosuvastatiini kasutamise kogemus patsientidel Child-Pugh' skooriga üle 9.

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed väga piiratud. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens langenud, mistõttu amlodipiini poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Rosuvastatiin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime kohta hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmsid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiini farmakoloogilisest toimest tingitud patohistoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral koos toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmsid ahvidel ja koertel rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisena. Neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale ning ületas mitmeid kordi terapeutiliste annuste manustamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi.

### Amlodipiin

#### *Reproduktsoonitoksilisus*

Rottidel ja hiirtel läbi viidud reproduktsooniuuringud on näidanud, et ligikaudu 50 korda inimesele soovitatavast maksimaalselt annusest (mg/kg alusel) suuremate annuste manustamisel võib täheldada poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenedamist ja järglaste elulemuse langust.

#### *Mõju fertiilsusele*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg/m<sup>2</sup> alusel), ei täheldatud mõju viljakusele. Teises rottidega läbi viidud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.



### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (hiirtel sarnane maksimaalse soovitatava kliinilise annusega 10 mg mg/m<sup>2</sup> alusel; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli lähedane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurimale annusele.

Mutageensusuuringutes ei ilmnenud ravimist tingitud toimeid ei geenide ega kromosoomide tasemel.

\* Vastavalt patsiendile kehakaaluga 50 kg.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Veevaba laktoos

Krospovidoon tüüp A

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

#### 10 mg/5 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

#### 10 mg/10 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

#### 15 mg/5 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

#### 15 mg/10 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

#### 20 mg/5 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

20 mg/10 mg tableti kate:

Polü(vinüül)alkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg/5 mg: 890115  
10 mg/10 mg: 890215  
15 mg/5 mg: 890515  
15 mg/10 mg: 890615  
20 mg/5 mg: 890315  
20 mg/10 mg: 890415

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2016