

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuchen, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuchen, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuchen, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuchen, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Rosuchen 5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini 5,2 mg rosuvastatiinkaltsiumina.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80,00 mg laktoosmonohüdraati, päikeseloojangukollast FCF (E110).

#### Rosuchen 10 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini 10,4 mg rosuvastatiinkaltsiumina.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80,00 mg laktoosmonohüdraati, päikeseloojangukollast FCF (E110) ja alluurpunast AC alumiiniumlakki (E129).

#### Rosuchen 20 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini 20,8 mg rosuvastatiinkaltsiumina.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160,00 mg laktoosmonohüdraati, päikeseloojangukollast FCF (E110) ja alluurpunast AC alumiiniumlakki (E129).

#### Rosuchen 40 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg rosuvastatiini 41,6 mg rosuvastatiinkaltsiumina.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160,00 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Rosuvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

#### Rosuchen 5 mg

Kollased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga 7,0 mm.

#### Rosuchen 10 mg

Roosad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga 7,0 mm.

#### Rosuchen 20 mg

Roosad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga 9,0 mm.

#### Rosuchen 40 mg

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga 9,0 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

### *Hüperkolesteroleemia ravi*

Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIA, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIB) ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline aktiivsus, kehakaalu vähendamine) ei anna piisavaid tulemusi.

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

### *Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine*

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

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

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

Rosuchen võib manustada igal kellaajal, kas koos toiduga või ilma.

### *Hüperkolesteroleemia ravi*

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas, nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. Algannust valides tuleb arvesse võtta konkreetse patsiendi kolesteroolisisaldust ja võimalikku kardiovaskulaarset riski ning potentsiaalset riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajadusel võib nelja nädala pärast suurendada annust järgmise annusetasemeni (vt lõik 5.1). Kuna kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes väiksemate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg vaid patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid), kellel 20 mg annusest ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks ning kellel teostatakse rutiinset järelkontrolli (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine eriarsti poolt.

### *Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine*

Kardiovaskulaarsete häirete riski vähendamise uuringutel kasutati igapäevase annusena 20 mg (vt lõik 5.1).

### *Lapsed*

Ravi lastel viivad läbi ainult eriarstid.

### Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat (poisid Tanneri II või kõrgemas staadiumis, tütarlapsed vähemalt üks aasta pärast menarhet)

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

- Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 6...9-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5 kuni 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Suuremate kui 10 mg annuste ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei ole selles patsientide rühmas uuritud.
  - Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 10...17-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5 kuni 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Suuremate kui 20 mg annuste ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei ole selles patsientide rühmas uuritud.
- Annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt individuaalsele ravivastusele ja -taluvusele, nagu soovitatud laste ravisoovitustes (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist rosuvastatiiniga tuleb lastel ja noorukitel alustada standardset kolesteroolisisaldust vähendavat dieeti, mis peab jätkuma ka rosuvastatiinravi ajal.

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

40 mg tablett ei sobi lastel kasutamiseks.

#### Alla 6-aastased lapsed

Rosuchen ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei soovitata Rosuchen'i kasutada alla 6-aastaste laste ravis.

#### *Kasutamine eakatel*

Patsientidele vanuses üle 70 aasta on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Muud vanusest sõltuvad annustevahemike kohandamised ei ole vajalikud.

#### *Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele*

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Soovitatav algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens < 60 ml/min) on 5 mg. Mõõduka neerukahjustusega patsientidele on 40 mg annus vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidele on Rosuchen'i mis tahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Annustamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele*

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kelle Child-Pugh skoor oli 7 punkti või vähem. See tekkis aga patsientidel, kellel vastav punktide skoor oli 8 ja 9 (vt lõik 5.2). Neil patsientidel tuleb hinnata ka neerufunktsiooni (vt lõik 4.4). Seni puuduvad kogemused patsientidega, kelle Child-Pugh skoor on üle 9 punkti. Rosuvastatiin on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

#### *Rass*

Ravimi plasmakontsentratiooni tõusu on täheldatud aasia päritolu patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovitatav algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on nendele patsientidele vastunäidustatud.

#### *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.

#### *Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks*

Patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). 40 mg annus on mõnele selle rühma patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Samaaegne ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni selle koostoime tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin koos teatud proteaasi inhibiitoritega, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5), suureneb müopaatia tekkerisk. Võimalusel tuleb kaaluda teiste ravimite kasutamist ja vajadusel rosuvastatiinravi ajutiselt katkestada. Olukordades, kus nende ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi ja rosuvastatiini annuste kohandamisega kaasneva võimaliku kasu ja riske (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Rosuchen on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on ülitundlikkus rosuvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;

- patsientidele, kellel on äge maksahaigus, k.a seletamatu püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ning seerumi transaminaaside tõus üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- patsientidele, kellel on raske neerufunktsiooni kahjustus (st kreatiini kliirens < 30 ml/min);
- patsientidele, kellel on müopaatia;
- patsientidele, kes saavad samaaegselt tsüklosporiinravi;
- raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

40 mg annus on vastunäidustatud patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks.

Eelsoodumuseks loetakse:

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiini kliirens < 60 ml/min);
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- olukorrad, mis võivad põhjustada ravimi plasmakontsentratsiooni tõusu;
- aasia päritolu patsiendid;
- samaaegne fibraatide kasutamine (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste, eelkõige 40 mg, manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat, mis oli enamjuhtudel mööduv või vahelduv. Proteiinuuria ei ole eelduseks ägedale ega süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem 40 mg annuse kasutamisel. Patsientidel, keda ravitakse 40 mg annusega, tuleb rutiinse järelkontrolli ajal kaaluda neerufunktsiooni hindamist.

##### Toime skeletilihastele

Rosuvastatiinravi saavatel patsientidel on täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgiat, müopaatiat ja harva rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud > 20 mg. Esetimiibi kasutamisel kombinatsioonis HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest väga harva. Nende kooskasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5). Sarnaselt teiste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega on rosuvastatiini turuletulekujärgse kasutamisega seotud rabdomüolüüsi juhtude sagedus kõrgem 40 mg annuse kasutamisel.

##### *Kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse määramine vereseerumis*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi CK aktiivsust vereplasmas määrata pärast tugevat füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, millega võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui CK aktiivsus on enne ravi alustamist rosuvastatiiniga oluliselt tõusnud [ $> 5$  korda üle normi ülemise piiri (ULN)], tuleb analüüsi korrata 5...7 päeva jooksul. Kui ka kordusanalüüsis on CK aktiivsus tõusnud  $> 5 \times$  ULN, siis ravi alustada ei tohi.

##### *Enne ravi alustamist*

Rosuchen, nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite määramisel müopaatia/rabdomüolüüsi tekke eelsoodumusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Eelsoodumuseks loetakse:

- neerufunktsiooni kahjustus,
- hüpotüreoidism,
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis,
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihastoksilisus anamneesis,
- alkoholi kuritarvitamine,
- vanus üle 70 aasta,
- olukorrad, kus võib esineda ravimi plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2),

- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nendel patsientidel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide seisundi jälgimine. Kui CK aktiivsus on enne ravi alustamist oluliselt tõusnud ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), siis ravi ei tohi alustada.

#### *Ravi ajal*

Patsiendid peavad arsti koheselt teavitama, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, nõrkus või krampid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil tuleks määrata CK aktiivsus veres. Ravi tuleb katkestada, kui CK aktiivsus on oluliselt tõusnud ( $> 5$  korda üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on tugevad ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (isegi kui CK on  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri). Nähtude kadumisel ja CK aktiivsuse normaliseerumisel võib kaaluda ravi taasalustamist Rosuchen'iga või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga kõige väiksemas annuses koos hoolika jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK aktiivsuse rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Statiinide, sh rosuvastatiini kasutamise ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunvahendatud nekrotiseerivast müopaatiast (IMNM). IMNM-le on kliiniliselt iseloomulikud proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus, mis püsivad hoolimata statiinravi katkestamisest.

Kliinilistes uuringutes, kus väikesele arvule patsientidele manustati rosuvastatiini koos muu raviga, skeletilihastele toime avaldumise suurenemist ei täheldatud. Sellegipoolest täheldati müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist patsientidel, kellele manustati samaaegselt teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid ja fibraate, sh gemfibrosiil, tsüklosporiin, nikotiinhape, asoolirühma seenevastased ained, proteaasi inhibiitorid ja makroliidantibiootikumid. Koosmanustamisel mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suurendab gemfibrosiil müopaatia tekkeriski. Seetõttu ei ole rosuvastatiini ja gemfibrosiili kombinatsioon soovitatav. Edasisest lipiidide tasemete muutmisest saadavat kasu rosuvastatiini kombineerimisel fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt võrrelda selliste kombinatsioonide võimalike riskidega. Fibraatidega samaaegsel kasutamisel on 40 mg annus vastunäidustatud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiini ja fusidiinhappe kombineerimine ei ole soovitatav. Sellist ravimikombinatsiooni saavate patsientide hulgas on esinenud rabdomüolüüsi (sh mõned surmajuhtumid) (vt lõik 4.5).

Rosuchen kasutamine tuleb ajutiselt peatada kõigil patsientidel, kellel on äge raske seisund, mis viitab müopaatialle või mis võib soodustada rabdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse teket (nt sepsis; hüpotensioon; suurem kirurgiline operatsioon; trauma; tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire või ravile allumatud krampid).

#### Toime maksale

Nagu teisigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid tuleb Rosuchen'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid. Kui seerumi transaminaaside aktiivsus on suurenenud normi ülemise piiriga võrreldes üle 3 korra, tuleb Rosuchen'i manustamine lõpetada või selle annust vähendada. Turuletulekujärgselt on rasketest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine) teatatud sagedamini 40 mg annuse kasutamisel.

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

#### Rass

Farmakokineetilised uuringud on näidanud kõrgemat plasmakontsentratsiooni aasia päritolu patsientidel võrreldes euroopiidsete patsientidega (vt lõik 4.2, lõik 4.3 ja lõik 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

Erinevate, ritonaviiriga kombineeritud proteaasi inhibiitorite kooskasutamisel rosuvastatiiniga on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasmakontsentratsioon. Kaaluda tuleb nii proteaasi inhibiitoreid saavatel HIV patsientidel rosuvastatiini kasutamisel lipiide alandavast toimest saadavat kasu, kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku tõusu ravi alustamisel Rosuchen'iga ja

annuste suurendamisel patsientidel, keda ravitakse proteaasi inhibiitoritega. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, v.a juhul, kui Rosuchen'i annust kohandatakse (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide puhul, eriti nende pikaajalisel kasutamisel, on teatud interstitsiaalse kopsuhaiguse üksikjuhtudest (vt lõik 4.8). Ilmnevateks haigusnähtudeks võivad muuhulgas olla düspnoe, kuiv köha ja üldine tervisliku seisundi halvenemine (nõrkus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalse kopsuhaiguse teket, tuleb statiinidega ravi katkestada.

#### Diabeet

Mõnede tõendite põhjal võib eeldada, et statiinid (ravimite rühmana) tõstavad veresuhkru sisaldust ja võivad mõnedel patsientidel, kellel on eelsoodumus diabeedi tekkeks, tekkida sellisel tasemel hüperglükeemia, mille puhul on vajalik diabeedi asjakohane ravi. Selle riski kaalub aga üles vaskulaarse riski vähendamine statiinide abil ning seetõttu ei tohi seda pidada statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide sisalduse suurenemine, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt, vastavalt riiklikele juhenditele.

JUPITER-uuringus teatud diabeedi üldine esinemissagedus oli 2,8% rosuvastatiini rühmas ja 2,3% platseeborühmas, peamiselt patsientidel, kelle vere glükoosisisaldus tühja kõhuga on 5,6...6,9 mmol/l.

#### Lapsed

Pikkuskasvu, kehakaalu, kehamassiindeksi ja sekundaarseid sugutunnuseid Tanneri staadiumite järgi on hinnatud kahe aasta jooksul 6...17-aastastel patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini. Kaks aastat kestnud uuringuravi ei mõjutanud uuritavatel pikkuskasvu, kehakaalu, kehamassiindeksit ega sekundaarsete sugutunnuste arengut (vt lõik 5.1).

52 nädalat rosuvastatiinravi saavate laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnis CK aktiivsuse suurenemist > 10 x ULN ning lihassümptomeid pärast treeningut või suuremat kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8).

#### Oluline teave mõningate Rosuchen koostisainete kohta

##### Laktoositalumatus

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rosuchen 5 mg, 10 mg ja 20 mg tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Vältida värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110) sisaldavate toiduainete tarbimist.

Rosuchen 10 mg ja 20 mg tabletid sisaldavad alluurpunast AC alumiiniumlakki (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

##### Samaaegselt manustatavate ravimite toime rosuvastatiinile

**Transportvalgu inhibiitorid:** rosuvastatiin on teatud transportvalgude, sh maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja väljavoolu (*efflux*) transporteri BCRP substraat. Rosuchen'i samaaegne manustamine ravimitega, mis inhibeerivad neid transportvalke, võib põhjustada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusu ja müopaatia tekkeriski suurenemist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

**Tsüklosporiin:** rosuvastatiini samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsioon (AUC) keskmiselt 7 korda võrreldes tervetel vabatahtlikel täheldatud

väärtustega (vt tabel 1). Samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele on Rosuchen vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne manustamine ei põhjustanud olulisi muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

**Proteaasi inhibiitorid:** samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata (vt tabel 1). Näiteks ilmses farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviir/100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele tõusid rosuvastatiini AUC ligikaudu kolm ja  $C_{max}$  ligikaudu seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsioonide kooskasutamist võib kaaluda pärast rosuvastatiini annuste kohandamise hoolikat kaalumist seoses rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni eeldatava suurenemisega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

**Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid:** rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC 2 korda (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliste koostoimeuuringute andmete alusel ei ole fenofibraadiga koosmanustamisel põhjust eeldada oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmneda. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses ( $\geq 1$  g/ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhape) kasutamisel samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb müopaatia tekkeoht. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võime põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. Fibraadi samaaegsel kasutamisel on 40 mg annus vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Nendel patsientidel tuleb samuti ravi alustada 5 mg annusega.

**Esetimiib:** 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegse manustamise tulemusel tõusis hüperkolesteroleemiaga patsientide rosuvastatiini AUC 1,2 korda (tabel 1). Rosuvastatiini ja esetimiibi farmakodünaamilist koostoimet ning sellega seotud kõrvaltoimeid ei saa välistada (vt lõik 4.4).

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

**Erütromütsiin:** rosuvastatiini samaaegsel manustamisel erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja  $C_{max}$  30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotorika elavnemine.

**Tsütokroom P450 ensüümid:** *in vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Lisaks sellele on rosuvastatiin vähetähtis substraat nendele isoensüümidele. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendatud metabolismist tingitud ravimite koostoimeid. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt määrava tähtsusega koostoimeid ei flukonasooli (CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor) ega ketokonasooliga (CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitor).

**Koostoimed, mis nõuavad rosuvastatiini annuse kohandamist (vt ka tabel 1):** kui vajalik on rosuvastatiini manustamine koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Kui Rosuchen'i ekspositsiooni (AUC) eeldatav suurenemine on ligikaudu 2-kordne või rohkem, tuleb alustada 5 mg annusega üks kord ööpäevas. Rosuchen'i maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et eeldatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks ekspositsiooni, mida võib oodata Rosuchen 40 mg ööpäevase annuse võtmisel ilma koostoimivate ravimiteta, nt Rosuchen 20 mg koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne suurenemine) või Rosuchen 10 mg ritonaviiri/atasanaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne suurenemine).

**Tabel 1. Samaaegselt manustatavate ravimite toime rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; toime vähenemise järjekorras), vastavalt kliiniliste uuringute avaldatud andmetele**

<b>Koostoimiva ravimi annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini AUC muutus*</b>
Tsüklosporiin 75 mg kuni 200 mg BID, 6 kuud	10 mg OD, 10 päeva	7,1 korda ↑
Atasaviir 300 mg / ritonaviir 100 mg OD, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1 korda ↑
Lopinaviir 400 mg / ritonaviir 100 mg BID, 17 päeva	20 mg OD, 7 päeva	2,1 korda ↑
Simepreviir 150 mg OD, 7 päeva	10 mg, üksikannus	2,8 korda ↑
Klopidogreel, algannus 300 mg, mille järgselt 75 mg 24 t järel	20 mg, üksikannus	2,0 korda ↑
Gemfibrosiil 600 mg BID, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9 korda ↑
Eltrombopaag 75 mg OD, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6 korda ↑
Darunaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg BID, 7 päeva	10 mg OD, 7 päeva	1,5 korda ↑
Tipranaviir 500 mg /ritonaviir 200 mg BID, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4 korda ↑
Dronedaroon 400 mg BID	Ei ole saadaval	1,4 korda ↑
Itrakonasool 200 mg OD, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4 korda ↑**
Esetimiib 10 mg OD, 14 päeva	10 mg OD, 14 päeva	1,2 korda ↑**
Fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg BID, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silimariin 140 mg TID, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg TID, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg OD, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg BID, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg OD, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg QID, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	20% ↓
Baikaliin 500 mg TID, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

\* X-kordsele muutusele viitavad andmed väljendavad tavalist koefitsienti samaaegse manustamise ja ainult rosuvastatiini vahel. % muutusele viitavad andmed väljendavad protsentuaalset erinevust võrreldes rosuvastatiini monoterapiiaga.

Suurenemisele viitab ↑, muutumatu ↔, vähenemisele ↓.

\*\* Erinevate Rosuchen annustega on läbi viidud mitmeid koostoimeuuringuid, tabelis on toodud kõige olulisemad koefitsiendid

OD = üks kord ööpäevas, BID = kaks korda ööpäevas, TID = kolm korda ööpäevas, QID = neli korda ööpäevas

### Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

**K-vitamiini antagonistid:** K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või teised kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutamisel patsientidel võib Rosuchen, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel või annuse suurendamisel tekkida INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtuste asjakohane jälgimine.

**Suukaudsed rasestumisvastased ravimid / hormoonasendusravi (HAR):** rosuvastatiini kasutamine koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega suurenes etinüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34% võrra. Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite valimisel tuleb arvestada nende plasmasisalduste suurenemisega. Farmakokineetilised andmed rosuvastatiini kooskasutamise kohta HAR-ga puuduvad; seega ei saa sarnast toimet välistada. Samas on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samaaegselt kasutanud ja hästi talunud.

### **Teised ravimid**

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

**Fusidiinhape:** Rosuvastatiini ja fusidiinhappega ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Sarnaselt teiste statiinidega on turuletulekujärgselt teatatud lihaskonnaga seotud kõrvaltoimetest, k.a. rabdomüolüüsist, kui rosuvastatiini ja fusidiinhapet on kasutatud samaaegselt. Seetõttu ei ole rosuvastatiini ja fusidiinhappe kombineerimine soovitatav. Rosuvastatiini ja fusidiinhapet samaaegselt kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida; asjakohaseks võib osutuda rosuvastatiinravi ajutine katkestamine.

**Lapsed:** koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Lastel on koostoimete ulatus teadmata.

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

Rosuchen on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on vajalikud loote arenguks, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsetes on tuvastatud vähe tõendeid reproduktiivse toksilisuse kohta (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub rosuvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravimi võtmine viivitamatult lõpetada.

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Rosuvastatiini imendumise kohta inimese rinnapiima andmed puuduvad (vt lõik 4.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Rosuvastatiini toime kohta autojuhtimist ja masinate käsitsemist võimele ei ole uuringuid teostatud. Samas, tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, ei ole põhjust eeldada, et rosuvastatiin

selles osas mõju avaldab. Rosuvastatiini kasutamise ajal võib ilmned a peeringlus, millega tuleb arvestada autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini kasutamisel ilmnevad kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrolliga kliinilistes uuringutes katkestas rosuvastatiini kõrvaltoimete tõttu uuringu alla 4% uuritavatest.

##### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis toodud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil tugineb kliinilistest uuringutest ja ulatuslikust turuletulekujärgsest kogemusest saadud andmetele. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemide kaupa.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed vastavalt kliinilistest uuringutest kogutud andmetele ja turuletulekujärgsele kogemusele

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	suhkurtõbi <sup>1</sup>				
<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>					kõha, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu		pankreatiit		kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	kollatõbi, hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		sügelus, lööve, nõgestõbi			Stevensi-Johnsoni sündroom

<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	müalgia		müopaatia (kaasa arvatud müosiit), rabdomüolüüs	artralgia	immuunvähendatud nekrotiseeriv müopaatia, kõõluste häired, mille tuisistusega kaasneb mõnedel juhtudel rebend
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	asteenia				ödeem
<sup>1</sup> Sagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , triglütseriidide sisalduse tõus, anamneesis hüpertensioon).					

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

*Toime neerudele:* rosuvastatiiniga ravi saanud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Muutust uriini valgusisalduses, selle puudumisest või minimaalsest kogusest kuni ++ või suurema sisalduseni, täheldati < 1%-l patsientidest mingil ajahetkel ravi jooksul annustega 10 ja 20 mg, ning 40 mg annusega ravitud patsientidest ligikaudu 3%-l. 20 mg annuse juures täheldati minimaalset muutust puudumisest või minimaalsest kogusest kuni + sisalduseni. Enamikel juhtudel proteiinuuria väheneb või kaob spontaanselt ravi jätkumisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse andmetest nähtub, et proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt esineb seda harva.

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

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi (CK) sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi tuleb katkestada, kui CK on oluliselt suurenenud (> 5 üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

*Toime maksale:* nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud annusest sõltuvat maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu; enamik juhte olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

Seoses mõnede statiinidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

*Lapsed:* 52 nädalat rosuvastatiinravi saavate laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnis CK suurenemist > 10 x üle normi ülemise piiri ning lihassümptomeid pärast treeningut või suuremat kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise puhul spetsiifilist ravi ei ole. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatilisel ja vajaduse korral võtta kasutusele elutähtsaid funktsioone toetavad meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja CK väärtusi. Hemodialüüsi ei ole tõenäoliselt kasu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused.

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

#### Toimemehhanism

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin langetab kõrgeenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ning triglütseriidide sisaldust ja tõstab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti langetab see ApoB, mitte-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG ja tõstab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-C/HDL-C, üldkolesterooli/HDL-C, mitteHDL-C/HDL-C ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

**Tabel 3. Annusest sõltuv toime primaarse hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIa ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega)**

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

Ravitoime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne ravivastus saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin toimib efektiivselt hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel, nii koos hüpertriglütserideemiaga kui ilma, sõltumata rassist, soost või east, samuti erirühmades, näiteks diabeediga või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

III faasi uuringute kogutud andmed näitasid, et rosuvastatiini kasutamisega saavutati enamikul Ila ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS – *European Atherosclerosis Society*, 1998) poolt seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l). Rosuvastatiiniga annuses 10 mg saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligikaudu 80%-l patsientidest.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidega teostatud ulatuslikus uuringus manustati 435 isikule 20...80 mg rosuvastatiini (annust üles tiitrides). Kõigi rosuvastatiini annustega saavutati soovitud toime lipiidide parameetritele ja täideti ravieesmärgid. Ööpäevase annuse suurendamisel kuni 40 mg-ni (12-nädalase ravi jooksul) vähenes LDL-C 53% võrra. 33% patsientidest saavutas seatud ravieesmärgi LDL-C taseme osas (< 3 mmol/l).

Avatud uuringus hinnati 42 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendi ravivastust rosuvastatiini annustele 20...40 mg. Kogu uuritavate rühmas langes LDL-C kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide hulgaga läbiviidud kliinilistes uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile summeerunud nende ravimite triglütseriide langetav toime ning samaaegsel kasutamisel niatsiiniga tugevnenud HDL-kolesterooli sisaldust suurendav toime veres (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (METEOR) randomiseeriti 984 patsienti vanuses 45...70 aastat, kellel oli väike risk südame isheemiatõve tekkeks (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul), keskmine LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), aga subkliiniline ateroskleroos (diagnoositud unearteri *intima media* paksuse, CIMT - *Carotid Intima Media Thickness*, mõõtmisel), saama 2 aasta jooksul üks kord ööpäevas kas 40 mg rosuvastatiini või platseebot. Rosuvastatiin aeglustas platseeboga võrreldes märkimisväärselt 12 kohas unearteri maksimaalse CIMT progresseerumise määra: -0,0145 mm aastas (95% usaldusvahemik -0,0196; -0,0093;  $p < 0,0001$ ). Muutus võrreldes algnäitajatega oli rosuvastatiini puhul -0,0014 mm aastas [-0,12% aastas (ebaoluline)] võrreldes progresseerumisega +0,0131 mm aastas [+1,12% aastas ( $p < 0,0001$ )] platseebo puhul. Otsest vastavust CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete tüsistuste vähenemise vahel ei ole veel tuvastatud. METEOR-uuringus uuritaval populatsioonil on väike risk südame isheemiatõve tekkeks; seega ei esinda nad rosuvastatiini 40 mg annuse sihtpopulatsiooni. 40 mg annust võib määrata ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kellel on suur kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk (vt lõik 4.2).

Uuring JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, põhjendus statiinide kasutamiseks esimeses ennetuses: ennetusuuringud rosuvastatiini hindamiseks): uuringus hinnati rosuvastatiini toimet tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete (KV) tüsistuste esinemusele 17 802 mehel ( $\geq 50$ -aastased) ning naisel ( $\geq 60$ -aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti platseeborühma ( $n = 8901$ ) või rosuvastatiini rühma annusega 20 mg ööpäevas ( $n = 8901$ ), ning neid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

Võrreldes platseeborühmaga langes LDL-kolesterooli tase rosuvastatiini rühmas 45% ( $p < 0,001$ ).

Kõrge riskiga alarühma (Framinghami riskiskoor > 20% uuringu alguses) osalejate ( $n = 1558$ ) *post-hoc* analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud

tulemusnäitaja oluline vähenemine rosuvastatiini rühmas võrreldes platseeborühmaga ( $p = 0,028$ ). Absoluutne riski langus tüsistuste määras oli 8,8 1000 patsientaasta kohta. Kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ( $p = 0,193$ ). Kõrge riskiga alarühma (SCORE-riski lähteväärtus  $\geq 5\%$ , mida on ekstrapoleeritud hõlmamaks üle 65-aastaseid) isikute ( $n = 9302$ ) *post-hoc* analüüsil ilmnis kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud tulemusnäitaja oluline vähenemine rosuvastatiini rühmas võrreldes platseeborühmaga ( $p = 0,0003$ ). Absoluutne riski langus tüsistuste määras oli 5,1 1000 patsientaasta kohta. Kõrge riskiga alarühmas üldine suremus ei muutunud ( $p = 0,076$ ).

JUPITER-uuringus katkestas 6,6% rosuvastatiini ja 6,2% platseeborühma patsientidest uuringuravi kõrvaltoime tõttu. Kõige sagedasemateks uuringu katkestamist põhjustavateks kõrvaltoimeteks 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 rosuvastatiini rühmas ilmnis vähemalt sama palju või rohkem kui platseeborühmas, oli kuseteede infektsioon (8,7% rosuvastatiini ja 8,6% platseeborühmas), nasofarüingit (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 ( $n = 173$ ; 96 poisslast ja 77 tütarlast), osalesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevad 10...17-aastased patsiendid (Tanneri II...V staadium, tütarlapsed, kellel oli esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta), kes said 12 nädala jooksul iga päev 5, 10 või 20 mg rosuvastatiini või platseebot ning seejärel 40 nädala jooksul iga päev rosuvastatiini. Uuringusse registreerumisel 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%-ga platseeborühmas.

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

52 nädalat kestnud uuringuravi järgselt ei tuvastatud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, kehamassiindeksile ega sugulisele küpsemisele (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel on kliinilistest uuringutest piiratud hulgal kogemusi ning rosuvastatiini pikaajaline ( $> 1$  aasta) mõju puberteedile on teadmata. Käesolev uuring ( $n = 176$ ) ei olnud sobiv harvaesinevate kõrvaltoimete võrdlemiseks.

Samuti uuriti rosuvastatiini 2-aastat kestnud avatud rühmadega tiitrimise uuringus 198 lapsel vanuses 6...17 aastat (88 poisslast ja 110 tütarlast, Tanneri <II-V staadium), kes põdesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat. Algannus kõigile patsientidele oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. Patsientidel vanuses 6...9 aastat ( $n=64$ ) sai tiitrida maksimaalse annuseni 10 mg ööpäevas ja patsientidel vanuses 10...17 aastat ( $n=134$ ) maksimaalse annuseni 20 mg kord ööpäevas. 24-kuulise rosuvastatiinravi järgselt oli LDL-C keskmine vähenemise protsent baasväärtusest -43% (baasväärtus: 236 mg/dl, 24. kuul: 133 mg/dl). Eri vanuserühmades olid LDL-C keskmine vähenemise protsendid baasväärtusest -43% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl), -45% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl) ja -35% (baasväärtus: 241 mg/dl, 24. kuul: 153 mg/dl) vastavalt 6...<10-aastaste, 10...<14-aastaste ja 14...<18-aastaste vanuserühmas.

Rosuvastatiin 5 mg, 10 mg ja 20 mg puhul saavutati samuti statistiliselt olulisi keskmisi muutusi baasväärtusest järgmistest teisest lipiidide ja lipoproteiinide tunnustes: HDL-C, TG, mitte-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, mitte-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Iga selline muutus toimus lipiidvastuse paranemise suunas ning püsis üle 2 aasta.

24-kuulise ravi järgselt ei leitud mõju pikkuskasvule, kehakaalule, kehamassiindeksile ega sugulisele küpsemisele (vt lõik 4.4).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada rosuvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigil alamrühmadel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, primaarse

kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning südame-veresoonkonna haiguste ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

**Imendumine:** rosuvastatiini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 5 tundi pärast ravimi suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

**Jaotumine:** rosuvastatiin ladestub eelkõige maksakoes, kus toimub peamine kolesterooli süntees ja LDL-C kliirens. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

**Biotransformatsioon:** rosuvastatiin metaboliseerub vaid vähesel määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin on tsütokroom P450-l põhineva metabolismi vähetähtis substraat. Peamiselt osales selles vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures 2C19, 3A4 ja 2D6 mängisid vähemolulist rolli. Peamised metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüülmetaboliidi toime moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini kliinilisest aktiivsusest, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG-CoA reduktaasi pärssimisest on põhjustatud rosuvastatiini poolt.

**Eritumine:** ligikaudu 90% rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatuult eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetiline keskmine on ligikaudu 50 l/h (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul jõuab toimeaine maksa OATP-C vahendusel. See transportvõrk on olulisel kohal ka rosuvastatiini hepaatilises eritumises.

**Lineaarsus:** rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb proportsionaalselt annusega. Ravimi mitmekordsel annustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

### Eripopulatsioonid

**Vanus ja sugu:** täiskasvanutel ei ole vanusel ja sool kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetilistele omadustele. Rosuvastatiini farmakokineetika heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel ja noorukitel sarnanes täiskasvanud vabatahtlike omaga (vt allpool alalõik „Lapsed”).

**Rass:** farmakokineetika uuringud on näidanud keskmise AUC ja  $C_{max}$  ligikaudu kahekordset tõusu aasialastel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes europiididega. Aasia-India päritolu isikutel on keskmise AUC ja  $C_{max}$  tõus ligikaudu 1,3-kordne. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust europiidide ja mustanahaliste farmakokineetikas.

**Neerupuudulikkus:** erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus ei avaldanud kerge ja keskmise raskusega neeruhaigus rosuvastatiini ega N-desmetüüli metaboliidi kontsentratsioonile vereplasmas mingit mõju. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) oli plasmakontsentratsioon võrreldes tervete vabatahtlikega 3 korda suurenenud ning N-desmetüüli metaboliidi kontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsitavatel patsientidel ületas ravimi püsikontsentratsioon plasmas tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

**Maksapuudulikkus:** erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh skaalal punkte 7 või vähem) läbiviidud uuringus rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud. Kahel osalejel, kelle Child-Pugh skoorid olid 8 ja 9, tõusis süsteemne ekspositsioon aga vähemalt 2-kordselt võrreldes madalama Child-Pugh skooriga osalejatega. Seni puuduvad kogemused osalejatega, kelle Child-Pugh skoor on üle 9 punkti.

**Geneetilised polümorfismid:**

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini jaotumisesse on kaasatud OATP1B1 ja BCRP transportvalgud. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetiliste polümorfismidega patsientidel esineb rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemise oht. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid seonduvad rosuvastatiini suurema ekspositsiooniga (AUC) kui SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüübid. Sellist spetsiifilist genotüüpimist ei ole kliinilises praktikas kasutusele võetud, kuid patsientidel, kellel on teadaolevalt sellist tüüpi polümorfismid, soovitatakse kasutada rosuvastatiini madalamat ööpäevast annust.

*Lapsed:* kaks rosuvastatiini (tabletid) farmakokineetilist uuringut 10...17-aastaste või 6...17-aastaste heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevate laste seas (kokku 214 patsienti) näitasid, et laste rosuvastatiini plasmatasemed olid võrreldavad täiskasvanud patsientide plasmatasemetega või neist madalamad. Rosuvastatiini plasmatasemed olid ennustatavad, arvestades annust ja aega 2-aastase perioodi jooksul.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole hinnatud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste kasutamisel loomadel ilmnemised järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnemised ahvidel ja koertel kõrgete annuste juures testikulaarne toksilisus. Toksiline mõju viljakusele ilmnemised rottidel; täheldati järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovituslikke annuseid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Rosuchen 5 mg

##### *Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumkarbonaat  
Krospovidoon tüüp A  
Magneesiumstearaat

##### *Tableti kate:*

*Opadry II kollane 85F220102*  
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool/PEG 400  
Talk  
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)  
Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

#### Rosuchen 10 mg

##### *Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumkarbonaat  
Krospovidoon tüüp A  
Magneesiumstearaat

##### *Tableti kate:*

*Opadry II roosa 85F240097*

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool/PEG 400

Talk

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

Alluurpunane AC alumiiniumlakk (E129)

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

#### Rosuchen 20 mg

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kaltsiumkarbonaat

Krospovidoon tüüp A

Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

*Opadry II roosa 85F240097*

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool/PEG 400

Talk

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

Alluurpunane AC alumiiniumlakk (E129)

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

#### Rosuchen 40 mg

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kaltsiumkarbonaat

Krospovidoon tüüp A

Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

*Opadry II valge 85F28751*

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool/PEG 400

Talk

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Välispakendis 3 OPA-AI-PVC/AI blisterpakendit, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Välispakendis 6 OPA-AI-PVC/Al blisterpakendit, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Välispakendis 9 OPA-AI-PVC/Al blisterpakendit, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Antibiotice SA  
1 Valea Lupului Street  
707410 Iași  
Rumeenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

5 mg: 909216  
10 mg: 909316  
20 mg: 909416  
40 mg: 909116

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2016