

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuvastatin Teva Pharma, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuvastatin Teva Pharma, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rosuvastatin Teva Pharma, 10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

Rosuvastatin Teva Pharma, 20 mg: Üks tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Rosuvastatin Teva Pharma, 10 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 95 mg laktoosi.

Rosuvastatin Teva Pharma, 20 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 190 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

*Rosuvastatin Teva Pharma, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:* roosad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon; läbimõõt 7 mm.

*Rosuvastatin Teva Pharma, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:* roosad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon; läbimõõt 9 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ravi

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

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

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Rosuvastatin Teva Pharma't võib manustada ükskõik mis ajal päeva jooksul 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 patsientidele, kes lülitatakse ümber mõnelt teiselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorilt. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga üksiku patsiendi kolesteroolitaset ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning samuti potentsiaalset riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajadusel võib 4 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), võib annuse tiitrimist maksimaalse annuseni 40 mg kaaluda vaid patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raskekujuline hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel) ning kellel ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks 20 mg annusest. Nendel patsientidel teostatakse rutiinset jälgimist (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamise alustamisel on soovitatav patsiendi seisundit jälgida eriarsti poolt.

### ***Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine***

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

### ***Lapsed***

Ravi lastel tuleb läbi viia ainult spetsialisti poolt.

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

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

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

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

Kasutamiskogemused homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel on olemas vaid väiksel hulgal 8...17-aastastel lastel.

#### Alla 6-aastased lapsed

Alla 6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole rosuvastatiini soovitatav kasutada alla 6-aastastel lastel.

#### Kasutamine eakatel

>70-aastastele patsientidele on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Muud vanusest sõltuvad annuse kohandamised ei ole vajalikud.

#### Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada. Soovitatav algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens <60 ml/min) on 5 mg. 40 mg

annus on vastunäidustatud mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel on rosuvastatiini mis tahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### Annustamine maksakahjustusega patsientidele

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud isikutel, kellel Child-Pugh skoor oli 7 või vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist on siiski täheldatud isikutel, kellel Child-Pugh skoor oli 8 ja 9 (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni hindamist (vt lõik 4.4). Puuduvad kogemused kasutamise kohta isikutel, kellel Child-Pugh skoor oli üle 9. Rosuvastatiin on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Rass

Süsteemse ekspositsiooni suurenemist on täheldatud aasia päritoluga 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.

#### Geneetiline polümorfism

On teada, et geneetilise polümorfismi kindlad tüübid võivad suurendada rosuvastatiini mõju (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini madalamat 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 nendest patsientidest vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Samaaegne ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt OATP1B1 ja BCRP). Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk on suurenenud, kui rosuvastatiini manustatakse samaaegselt teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni koostoime tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir kombinatsioonis atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui vähegi võimalik, tuleks kaaluda alternatiivseid ravimeid ja vajaduse korral kaaluda rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Olukordades, kus nende ravimite ja rosuvastatiini samaaegne ravi on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski ning rosuvastatiini annustamise kohandamist (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Rosuvastatiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus rosuvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- äge maksahaigus, sh seletamatu püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ning mis tahes seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne tsüklosporiinravi;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min);
  - hüpoteoidism;
  - pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
  - anamneesis HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihassetoloogias;
  - alkoholi kuritarvitamine;
  - olukorrad, kus võib esineda ravimi suurenenud plasmakontsentratsioon;
  - aasia päritoluga patsiendid;
  - samaaegne fibraatide kasutamine.
- (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2)

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremaid annuseid, eriti 40 mg annust kasutavatel patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud proteiinuuriat, mis on peamiselt tubulaarset päritolu. Enamikel juhtudel oli see mööduv või vahelduv. Proteiinuuria ei ole osutunud ennustuslikuks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on tõsistest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem. Patsientidel, keda ravitakse annusega 40 mg tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

##### Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kõigi annustega, aga eriti >20 mg annustega, ravitud patsientidel on teatatud toimest skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harvadel juhtudel ka rabdomüolüüs. Väga harvade rabdomüolüüsi juhtudest on teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Vältida ei saa farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5) ja nende ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust.

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on turuletulekujärgselt rosuvastatiini kasutamisega seotud rabdomüolüüsi teatamise sagedus suurem 40 mg annuse kasutamisel.

##### *Kreatiinkinaasi aktiivsuse määramine*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsust määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, millega võib eeldada CK väärtuse tõusu. Kui enne ravi alustamist rosuvastatiiniga on CK väärtus tõusnud märkimisväärselt (>5 korda võrreldes normi ülemise piiriga), tuleb analüüsi korrata 5...7 päeva jooksul. Kui ka kordusanalüüs kinnitab ravieelset CK väärtust >5 korda üle normi ülemise piiri, ei tohi ravi alustada.

##### *Enne ravi*

Rosuvastatiini, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, võib müopaatia/rabdomüolüüsi teket soodustavate teguritega patsientidele määrata vaid ettevaatusega. Soodustavateks teguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- anamneesis teise HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus >70 aastat;
- olukorrad, kus võib esineda ravimi suurenenud plasmakontsentratsioon (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Sellistel patsientidel tuleb kaaluda ravi riske võrreldes võimaliku kasuga ja soovitatav on kliiniline jälgimine. Kui enne ravi alustamist on CK väärtus märkimisväärselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

##### *Ravi ajal*

Patsientidel tuleb paluda arsti otsekohe teavitada sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, -nõrkus või -krambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata CK taset.

Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri) või kui lihassümptomid on raskekujulised ja põhjustavad igapäevast ebamugavustunnet (isegi kui CK väärtused on ≤5 korda üle normi ülemise piiri). Sümptomite kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel võib kaaluda rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamist vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos hoolika jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on teatatud immuunsüsteemi poolt vahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhtudest ravi ajal või pärast ravi statiinidega, k.a rosuvastatiiniga. Immuunsüsteemi poolt vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat

iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaallihaste nõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsivad ka statiinidega ravi lõpetamise järel.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati väikesele arvule patsientidele koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibriinhappe derivaatidega, sh gemfibrosiiliga, tsüklosporiiniga, nikotiinhappegaga, asooli tüüpi seenevastaste ainetega, proteaasi inhibiitoritega ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb risk müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole gemfibrosiili samaaegne kasutamine koos rosuvastatiiniga soovitatav. Enne rosuvastatiini kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt võrrelda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadavat kasu ja sellistest kombinatsioonidest tulenevaid võimalikke riske. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on vastunäidustatud samaaegsel fibraatide kasutamisel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

#### Toimed maksale

Nagu teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleks rosuvastatiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ravi alustamist rosuvastatiiniga ja 3 kuud pärast seda on soovitatav läbi viia maksafunktsiooni testid. Kui seerumi transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle 3 korra, tuleb rosuvastatiini annust vähendada või selle manustamine lõpetada.

Turuletulekujärgselt on rasketest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem.

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

#### Rass

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

#### Proteaasi inhibiitorid

Isikutel, kes võtavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitorite ja ritonaviiri kombinatsiooniga, on täheldatud rosuvastatiini suurenenud süsteemset toimet. Kaaluda tuleb nii kasu rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest proteaasi inhibiitoreid võtvatel HIV patsientidel kui ka võimalikku rosuvastatiini plasmakontsentratsioonide tõusu, kui proteaasi inhibiitoritega ravitaval patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga ning annuse tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud rosuvastatiini annuse kohandamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### Fusidiinhape

Rosuvastatin Teva Pharma't ei tohi kasutada koos fusidiinhappe süsteemsete preparaatidega ega 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappegaga ravi peatamist. Patsientidel, kellel on fusidiinhappe süsteemne kasutamine möödapääsmatu, tuleb statiinravi kogu fusidiinhappegaga ravi ajaks katkestada. Fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni saanud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned letaalse lõppega juhud) (vt lõik 4.5). Patsiente tuleb nõustada, et lihasnõrkuse, -valu või -helluse puhul peavad nad viivitamatult arsti poole pöörduma.

Statiinravi võib uuesti alustada seitsme päeva möödumisel fusidiinhappe viimase annuse manustamisest.

Erijuhtudel, kus vajalikuks osutub pikaajaline süsteemne fusidiinhappega ravi, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb Rosuvastatin Teva Pharma ning fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult igal üksikjuhul eraldi ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

#### Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab vere glükoosisisaldust ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Siiski ei kaalu see risk üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Hüperglükeemia riskiga patsiente (tühja kõhu vere glükoositase 5,6...6,9 mmol/l, KMI>30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrgvererõhutõbi) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt rahvuslikele ravijuhistele.

JUPITER uuringus oli üldine teatatud diabeedi esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kelle tühja kõhu glükoosiväärtused olid 5,6...6,9 mmol/l.

#### Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 6...17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel jälgitud vaid kaheaastase perioodi jooksul. Pärast kaheaastast uuringuravimi võtmist ei täheldatud mingit mõju kasvule, kehakaalule, KMI-le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus, kus rosuvastatiini võeti 52 nädala jooksul täheldati lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10 korda üle normi ülemise piiri ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

#### Abiained

##### *Laktoos*

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

##### *Naatrium*

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on praktiliselt „naatriumivaba“.

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

### Samaaegselt manustatavate ravimite mõju rosuvastatiinile

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

*Tsüklosporiin:* Rosuvastatiini samaaegse ravi korral tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini AUC keskmiselt 7 korda, võrreldes tervetel vabatahtlikel saavutatud tulemusega (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad samaaegselt tsüklosporiini (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

*Proteaasi inhibiitorid:* Kuigi täpne koostoime mehhanism ei ole teada, võib samaaegne proteaasi inhibiitori kasutamine suurendada tugevalt rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmnes

farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombinatsiooni samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele tõusid rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, põhinedes oodatavale rosuvastatiini ekspositsiooni tõusule (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid: Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegse manustamise tulemusel tõusid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC 2 korda (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliste koostoimete uurimiseks läbi viidud kliiniliste uuringute tulemuste alusel ei ole manustamisel koos fenofibraadiga oodata oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmneda. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses (> või ekvivalentselt 1 g/ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhappe) samaaegsel manustamisel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia risk. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võime põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. Samaaegsel fibraatide kasutamisel on rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Need patsiendid peaksid alustama ravi algannusega 5 mg.

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

Antatsiidid: Rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi suspensiooniga põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50% võrra. See toime nõrgenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Selle koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin: Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos erütromütsiiniga põhjustas rosuvastatiini AUC<sub>(0-t)</sub> 20% langust ja  $C_{max}$ -i 30% langust. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Fusidiinhape: Süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel manustamisel võib suurenda müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk. Selle koostoime mehhanism (farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saanud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned letaalse lõppega juhud).

Kui fusidiinhappe süsteemne kasutamine on vajalik, tuleb rosuvastatiinravi kogu fusidiinhapperavi ajaks katkestada. **Vt ka lõik 4.4.**

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

Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1): Kui on vaja kasutada rosuvastatiini koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui oodatav ekspositsiooni tõus (AUC) on ligikaudu 2-kordne või suurem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg-st ööpäevast annusest saadavat ekspositsiooni, kui see on võetud teiste ravimite mõjudeta. 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), avaldatud kliinilistest uuringutest**

<b>Koostoimet omava ravimi annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini AUC muutus*</b>
Tsüklosporiin 75 mg 2 korda ööpäevas kuni 200 mg 2 korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8 kordne ↑
Atasnaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,8-kordne ↑
Velpatasviir, 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7 kordne ↑
Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	2,6 kordne ↑
Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3 kordne ↑
Glekapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2 kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreel 300 mg algannus, millele järgneb 75 mg 24 tunni pärast	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg 2 korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔



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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus <sup>*</sup>
Silümariin 140 mg 3 korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	20% ↓
Baikaliin 50 mg 3 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

<sup>\*</sup> Andmed, mis on esitatud kui “x-kordne” näitavad lihtsat suhet koosannustamise ja ainult rosuvastatiini vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des näitavad vaid rosuvastatiiniga seotud protsentuaalset erinevust.  
Kasv on märgitud kui “↑”, muutuse puudumine kui “↔”, langus kui “↓”.  
<sup>\*\*</sup> Mitmed koostoime uuringud on läbi viidud erinevate rosuvastatiini annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe.

#### Rosuvastatiini mõju samaaegselt manustatud ravimitele

K-vitamiini antagonistid: Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, võib samal ajal K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin või teised kumariini tüüpi antikoagulandid) ravitavatel patsientidel ravi alguses rosuvastatiiniga või annuse suurendamisel tekkida rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*International Normalised Ratio*, INR) tõus. Ravi katkestamine rosuvastatiiniga või selle annuse vähendamine võib põhjustada INR-i langust. Sellistel juhtudel on soovitatav INR-i asjakohane jälgimine.

Suukaudsed kontratseptiivid/hormoonasendusravi: Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos suukaudsete kontratseptiividega põhjustas etinüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34% tõusu. Sellisel suurenenud plasmakontsentratsiooni tuleb arvestada suukaudse kontratseptiivi annuse valikul. Puuduvad farmakokineetilised andmed samaaegselt rosuvastatiini ja hormoonasendusravi saavatelt isikutelt ja seetõttu ei saa välistada sarnast toimet. Siiski on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naisi seda kombinatsiooni kasutanud ja seda hästi talunud.

#### Teised ravimid:

Digoksiin: Spetsiifilistest koostoimeuuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt oluliste koostoimete teket digoksiiniga.

#### Lapsed:

Koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoime ulatus lastel ei ole teada.

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

Rosuvastatiin on vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on vältimatult vajalikud loote arenguks, kaalub HMG-CoA reduktaasi inhibeerimisest tingitud risk üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed on andnud piiratud hulgal tõendeid reproduktsioonitoksilisusest (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi otsekohe katkestada.

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski, tuginedes selle farmakodünaamilistele omadustele, ei mõjuta rosuvastatiin tõenäoliselt neid võimeid. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleks siiski silmas pidada, et ravi ajal võib esineda pearinglust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiiniga täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ning mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu uuringu alla 4% rosuvastatiiniga ravitud patsientidest.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Põhinedes kliiniliste uuringute andmetel ja ulatuslikul turuletulekujärgsel kogemusel on järgnevas tabelis toodud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: 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. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel**

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi <sup>1</sup>				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus			Polüneuropaatia, mälukaotus	Perifeerne neuropaatia, unehäired (sh unetus ja hirmunenäod)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Köha, õhupuudus

<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus, hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus, lööve, urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lihavalu		Müopaatia (sh müosiit), rabdomüolüüs, luupusesarnane sündroom, lihasrebend	Artralgia	Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia, kõõluskahjustused, mõnikord tuisistunud rebendiga
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Ödeem
<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus $\geq 5,6$ mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks $>30$ kg/m <sup>2</sup> , suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrge vererõhk).					

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

**Toime neerudele:** Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud proteinuuriat, mis on peamiselt tubulaarset päritolu. Valgu sisalduse muutus uriinis (negatiivsest/jälgedest positiivseks: 2+ või enam) esines 10 ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel <1% patsientidest ja 40 mg rosuvastatiini kasutamisel ligikaudu 3% patsientidest. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg saenes vähesel määral nihe negatiivsest leiust/jälgedest positiivseks (1+). Enamikel juhtudel taandub või kaob proteinuuria ravi jätkamisel iseenesest. Kliiniliste uuringute ja senise turuletulekujärgse kogemuse andmete ülevaatest lähtub, et proteinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

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

**Toime skeetilihastele:** Rosuvastatiini kõigi annustega, aga eriti >20 mg annustega ravitud patsientidel on teatatud toimest skeetilihastele, nt müalgia, müopaatia (sh müosiit) ja harvadel juhtudel ka rabdomüolüüs koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini võtvatel patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist veres; enamikel juhtudel oli tegemist kergekujulise, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Kui CK tase on oluliselt tõusnud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleks ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

#### Lapsed:

52-nädalases kliinilises uuringus esines lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10 korda üle normi ülemise piiri ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgselt tekkinud lihaskaebusi (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise puhul spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta kasutusele elutähtsaid talitlusi toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja CK väärtusi. Hemodialüüsist 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 koensüüm A mevalonaadiks, kolesterooli eellaseks. Rosuvastatiini toime peamine koht on maks, mis on vere kolesteroolisisaldust langetava toime sihtorgan.

Rosuvastatiin suurendab maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arvu, mille toime tõuseb maksa jõudva LDL hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL sünteesi maksas, vähendades seeläbi veres ringlevate VLDL ja LDL osakeste üldarvu.

#### Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

Maksimaalne vastus saavutatakse tavaliselt 4. nädalaks ja see säilib pärast seda.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin toimib efektiivselt hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientidel, nii koos hüpertriglütserideemiaga kui ilma, sõltumata rassist, soost või east, samuti erirühmadel, nagu diabeedi- või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

III faasi uuringutest saadud ühendandmetes näidati, et rosuvastatiini kasutamisega saavutati enamikel IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga (LDL-kolesterooli keskmine uuringueelne väärtus ligikaudu 4,8 mmol/l) patsientidest Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS, 1998) poolt seatud ravieesmärgid. Annusega 10 mg saavutati EAS poolt seatud ravieesmärgid LDL kolesterooli sisalduse osas veres (<3 mmol/l) ligikaudu 80% ravitud patsientidest.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel teostatud suuremahulises uuringus manustati 435 patsiendile 20...80 mg rosuvastatiini annuseid annust üles tiitrides. Kõigi annustega saavutati kasulik toime lipiidide parameetritele ja täideti ravieesmärgid. Annuseni 40 mg ööpäevas tiitrimise järgselt (12 ravinädalat) vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon plasmas 53% võrra. EAS poolt seatud ravieesmärk LDL-kolesterooli sisalduse langus veres (< 3 mmol/l) saavutati 33% patsientidest.

Avatud kiirendatud tiitrimisega uuringus hinnati 42 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil ravivastust rosuvastatiini annusele 20...40 mg. Kogu uuritavate rühmas langes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Piiratud hulga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile summeerunud nende ravimite triglütseriidide taset langetav toime ning samaaegsel kasutamisel niatsiiniga on tugevnenud vere HDL-kolesterooli sisaldust tõstev toime (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikse riskiga (määratletud kui Framinghami risk <10% 10 aasta jooksul) patsienti vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli tase veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), kuid esines subkliiniline ateroskleroos (diagnoositud unearterite *intima media* paksuse – CIMT – *Carotid Intima Media Thickness* mõõtmisel). Patsiendid randomiseeriti 2 aastaks rosuvastatiinirühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseeborühma. Rosuvastatiin aeglustas oluliselt 12 unearteri maksimaalse CIMT suurenemist –0,0145 mm võrra aastas (95% usaldusvahemik: -0,0196, -0,0093; p<0,0001). Rosuvastatiinirühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega –0,0014 mm/aastas (-0,12%/aastas;

mitteoluline), platseeborühmas ilmnes haiguse progresseerumine  $+0,0131$  mm/aastas ( $1,12\%$ /aastas;  $p < 0,0001$ ). Otsest seost CIMT languse ja kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski vähenemise vahel ei ole veel tõestatud. METEOR-uuringus osalesid südame isheemiatõve väikse riskiga isikud ning see ei esinda 40 mg rosuvastatiini kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust tohib määrata ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuringus: Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste aterosklerootilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17 802 mehel ( $\geq 50$ -aastased) ja naisel ( $\geq 60$ -aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot ( $n=8901$ ) või 20 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas ( $n=8901$ ) ning neid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

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

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses  $>20\%$ , 1558 isikut) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus ( $p=0,028$ ) märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riskiga rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,193$ ). Kõrge riskiga isikute alarühma (kokku 9302 isikut, sh üle 65-aastased), kelle SCORE-riskiskoor uuringu alguses oli  $\geq 5\%$ , *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt ( $p=0,0003$ ), kui võrrelda platseeboga. Absoluutne riski langus tüsistuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riskiga rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,076$ ).

JUPITER-uuringus katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 6,6% rosuvastatiini ning 6,2% platseebo rühma patsienti. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati olid: müalgia (0,3% rosuvastatiini ja 0,2% platseebo rühmas), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiini ja 0,02% platseebo rühmas) ja nahalööve (0,02% rosuvastatiini ja 0,03% platseebo rühmas). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida esines sagedamini või sama palju kui platseebo rühmas, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiini ja 8,6% platseebo rühmas), nasofarüingiit (7,6% rosuvastatiini ja 7,2% platseebo rühmas), seljavalu (7,6% rosuvastatiini ja 6,9% platseebo rühmas) ja müalgia (7,6% rosuvastatiini ja 6,6% platseebo rühmas).

## Lapsed

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrollitud 12-nädalases uuringus (176 osalejat, kellest 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane (173 osalejat, kellest 96 poisslast ja 77 tütarlast) avatud rühmadega rosuvastatiini annuse tiitrimise faas, said 10...17-aastased heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid (Tanneri staadium II...V, tüdrukutel esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) rosuvastatiini 5, 10 või 20 mg või platseebot üks kord ööpäevas 12 nädalat ning seejärel said kõik rosuvastatiini igapäevaselt 40 nädalat. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest vanuses 10...13 aastat ning vastavalt ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid Tanneri järgi II, III, IV ja V staadiumis.

5 mg, 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini annuste kasutamisel vähenes LDL-C vastavalt 38,3%, 44,6% ja 50,0%, platseebo näitaja oli võrdluseks 0,7%.

40. nädala lõpuks oli avatud, eesmärk-annuseni tiitritud uuringus, annustega kuni 20 mg üks kord ööpäevas saavutatud 70 patsiendil 173-st (40,5%) eesmärgiks olnud LDL-C väärtus alla 2,8 mmol/l.

Pärast 52-nädalast uuringuravi ei täheldatud mingit mõju kasvule, kehakaalule, kehamassi indeksile ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4). See uuring ( $n=176$ ) ei ole sobiv harvaesinevate ravimi kõrvaltoimete võrdluseks.

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

Pärast 24-kuulist ravi rosuvastatiiniga, oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega -43% (algväärtus: 236 mg/dl, 24 kuu järgselt: 133 mg/dl). Igas vanuserühmas oli LDL-C keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega järgmine: 6...<10-aastased -43% (algväärtus: 234 mg/dl, 24 kuu järgselt: 124 mg/dl); 10...<14-aastased -45% (algväärtus: 234 mg/dl, 24 kuu järgselt: 124 mg/dl) ja 14...<18-aastased -35% (algväärtus: 241 mg/dl, 24 kuu järgselt: 153 mg/dl).

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

Pärast 24-kuulist ravi ei täheldatud mingit toimet kasvule, kehakaalule, KMI-le ega seksuaalsele küpsusele (vt lõik 4.4).

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

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel täheldati statistiliselt olulist ( $p=0,005$ ) LDL-kolesterooli vähenemist (22,3%; 85,4 mg/dl või 2,2 mmol/l) pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg võrrelduna platseeboga. Täheldati statistiliselt olulist üldkolesterooli (20,1%;  $p=0,003$ ), mitteHDL-kolesterooli (22,9%;  $p=0,003$ ) ja ApoB (17,1%;  $p=0,024$ ) vähenemist. Täheldati ka triglüteriidide, LDL-C/HDL-C, üld-C/HDL-C, mitteHDL-C/HDL-C ja ApoB/ApoA-1 vähenemist pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg võrreldes platseeboga. LDLkolesterooli langus pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg, millele eelnes 6-nädalane ravi platseeboga, püsis 12-nädalase jätkuravi jooksul.

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

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

7 lapsel ja noorukil (vanuses 8...17 aastat), kes osalesid homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia avatud rühmadega tiitritavas uuringus (vt eespool), oli LDL-kolesterooli (21,0%), üldkolesterooli (19,2%) ja mitteHDL-kolesterooli (21,0%) languse protsent pärast 6-nädalast ravi rosuvastatiiniga annuses 20 mg kooskõlas eelpool nimetatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste ja noorukite uuringus täheldatuga.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rosuvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja primaarse kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Rosuvastatiini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Rosuvastatiin metaboliseerub piiratud määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin metaboliseerub vaid vähesel määral tsütokroom P450 isoensüümide vahendusel. Peamine selles osalev isoensüüm oli CYP2C9, kusjuures CYP2C19, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulist rolli. Peamisteks kindlaks tehtud metaboliitideks on N-desmetüül- ja laktoonmetaboliidid. N-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 50% väiksema aktiivsusega kui rosuvastatiin, samas kui laktoonvormi peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Enam kui 90% tsirkuleeriva HMG-CoA reduktaasi inhibeerimisest on põhjustatud rosuvastatiini poolt.

### Eritumine

Ligikaudu 90% rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitte-imendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Ligikaudu 5% manustatud ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/h (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, jõuab rosuvastatiin maksa OATP-C vahendusel. See transportvõrk on olulisel kohal ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

### Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb proportsionaalselt manustatud annusega. Ravimi annustamisel mitu korda ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

### Patsientide erirühmad

*Vanus ja sugu:* Vanusel või sool puudus kliiniliselt oluline mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Biosaadavus heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel ja noorukitel näib olevat sarnane täiskasvanud düslipideemiaga patsientide omale või sellest madalam (vt allpool „Lapsed“).

*Rass:* Farmakokineetika uuringud näitavad ligikaudu 2-kordset keskmise AUC ja  $C_{max}$  tõusu aasia päritoluga isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaasia päritoluga isikutega. India päritoluga aasialastel on keskmise AUC ja  $C_{max}$  tõus ligikaudu 1,3-kordne. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaasia päritoluga ja mustanahaliste ravigrupid farmakokineetikas.

*Neerukahjustus:* Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei mõjutanud kergekujuline kuni mõõdukas neeruhaigus rosuvastatiini või N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsiooni vereplasmas. Raskekujulise neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) oli tervete vabatahtlikega võrreldes plasmakontsentratsioon suurenenud 3 korda ja N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioon oli suurenenud 9 korda. Hemodialüüsitavatel isikutel oli rosuvastatiini püsiseisundi kontsentratsioon plasmas ligikaudu 50% suurem kui tervetel vabatahtlikel.

*Maksakahjustus:* Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei ilmnunud isikutel, kellel oli Child-Pugh skoor 7 või vähem, mingit märki rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni



suurenemisest. Siiski täheldati vähemalt 2-kordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist kahel isikul, kellel Child-Pugh skoor oli 8 ja 9, võrreldes madalama Child-Pugh skooriga isikutega. Puuduvad kogemused kasutamise kohta isikutel, kellel Child-Pugh skoor oli üle 9.

*Geneetilised polümorfismid:* HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel esineb risk rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusuks. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud rosuvastatiini suurema plasmakontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. See spetsiifiline genotüüp ei ole kliinilises praktikas kindlaks tehtud, kuid patsientidele, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav kasutada väiksemat rosuvastatiini ööpäevast annust.

*Lapsed:* Kahe farmakokineetilise uuringu käigus rosuvastatiiniga (manustatud tablettidena) 10...17-aastastel või 6...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (kokku 214 patsienti) leiti, et plasmakontsentratsioonid olid võrreldavad või madalamad kui täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonid. Rosuvastatiini plasmakontsentratsioonid olid ennustatavad, arvestades annust ja aega 2-aastase perioodi jooksul.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Krospovidoon (tüüp B)  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Naatriumvesinikkarbonaat  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos 6 Cp  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin  
Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Blisterpakendid:

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

HDPE-pudelid:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/alumiinium/PVC-alumiinium või PVC-PVDC-alumiinium blistrid:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (kalenderpakend), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 90 x 1, 98, 100 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudelid polüpropüleenist keeratava korgiga, mis sisaldab silikageelist kuivatusainet: 28, 30, 100, 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudelid polüpropüleenist lapsekindla keeratava korgiga ja eraldi kotikesega, mis sisaldab silikageelist kuivatusainet: 28, 30, 100, 250 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**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Rosuvastatin Teva Pharma 10 mg: 894515

Rosuvastatin Teva Pharma 20 mg: 894615

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2020