

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Crestor, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Crestor, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Crestor, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Crestor, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 5 mg rosuvastatiini kaltsiumi soolana ning 94,88 mg laktoosmonohüdraati.
Crestor, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 10 mg rosuvastatiini kaltsiumi soolana ning 91,3 mg laktoosmonohüdraati.
Crestor, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 20 mg rosuvastatiini kaltsiumi soolana ning 182,6 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Rosuvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg õhukese polümeerikattega tablett – ümmargune, kollast värvi, kaksikkumer, tableti ühel küljel märgistus “ZD4522” ja “5”, teine külg sile.
10 mg õhukese polümeerikattega tablett - ümmargune, roosat värvi, kaksikkumer, tableti ühel küljel märgistus “ZD4522” ja “10”, teine külg sile.
20 mg õhukese polümeerikattega tablett - ümmargune, roosat värvi, kaksikkumer, tableti ühel küljel märgistus “ZD4522” ja “20”, teine külg sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ravi

Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia) või segadüslipeemia (tüüp IIb) ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (kehaline aktiivsus, kehakaalu vähendamine) 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 täiendavalt teistele riskitegureid vähendavatele meetmetele patsientidel, kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Hüperkolesteroleemia ravi

Crestori soovitatav suukaudne algannus on 5 või 10 mg üks kord päevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit (statiini). Algannust valides tuleks arvesse võtta iga patsiendi kolesterooli taset ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning potentsiaalset riski kõrvalnähtude tekkeks (vt allpool). Vajadusel võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annuse võrra (vt lõik 5.1). Kuna kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes madalamate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg-ni vaid patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellel annusest 20 mg ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks. Sellisel juhul on vajalik patsientide jälgimine võimalike kõrvaltoimete varajaseks avastamiseks (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine eriarsti poolt.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

Lapsed

Ravi lastel viivad läbi ainult spetsialistid.

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

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

- Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel 6...9-aastastel lastel on tavapärane annusevahemik 5 kuni 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Suuremate kui 10 mg annuste 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 algust rosuvastatiiniga tuleb lastel ja noorukitel alustada standardset kolesterooli alandavat dieeti, mis peab jätkuma ka rosuvastatiinravi ajal.

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

Crestor 40 mg tablett ei sobi kasutamiseks lastele.

Alla 6-aastased lapsed

Crestori ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei ole Crestorit soovitatav kasutada alla 6-aastaste laste ravis.

Kasutamine eakatel

Kui patsientide vanus on üle 70 aasta, on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Teisi annustevahemike soovitusi sõltuvalt vanusest ei ole.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele rakendatakse tavalist annustevahemikku. Soovituslik algannus keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens <60 ml/min) on 5 mg. 40 mg annus on vastunäidustatud keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel on Crestori mistahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja lõik 5.2).

Annustamine maksapuudulikkusega patsientidele

Rosuvastatiini biosaadavuse tõusu ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kellel Child-Pugh skaala järgi oli 7 punkti ja vähem. See tekkis aga patsientidel, kellel vastav punktide arv oli 8...9 (vt lõik 5.2). Neil tuleks ravi määramisel arvesse võtta ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Seni puuduvad kogemused Crestori kasutamisest patsientidel, kellel on Child-Pugh skaala abil hinnatuna rohkem kui 9 punkti. Crestor on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Rass

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

Geneetilised polümorfismid

SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC ja ABCG2 (BCRP) c.421AA genotüübid on uuringute kohaselt seotud rosuvastatiini plasmakontsentratsioonide tõusuga (AUC) võrreldes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521TT ja ABCG2 (BCRP) c.421CC genotüüpidega. Teadaolevalt SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC ja ABCG2 (BCRP) c.421AA genotüübiga patsientidel on soovituslik maksimaalne ühekordne ööpäevane annus 20 mg (vt lõik 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus lihaspatoloogia tekkeks

Patsientidele, kellel on eelsoodumus lihaspatoloogia tekkeks on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4).

40 mg annus on vastunäidustatud mõnede antud grupi patsientidele (vt lõik 4.3).

Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt. OATP1B1 ja BCRP). Risk müopaatiale (sealhulgas rhabdomyolüüsile) tõuseb Crestori manustamisel koos teatud ravimitega, mis suurendavad rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoime tõttu transportvalguga (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasiinhibiitorid, k.a. ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõik 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid, vajadusel ka Crestori ravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos Crestoriga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda kaasuvast ravist ja Crestori annustamisest tulenevat kasu ja riski (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Crestor on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus rosuvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- aktiivne maksahaigus, k.a seletamatu püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse vähenemine tõus ning tõus üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne tsüklosporiinravi;
- raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

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

- keskmise raskusega neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min)
- hüpotüreoidism
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis
- alkoholisõltuvus
- ravimi plasmakontsentratsiooni tõstvad tegurid
- aasia päritoluga patsiendid
- samaaegne fibraatide kasutamine.

(vt lõike 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele

Crestori suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Enamikel juhtudel on tegemist mööduva nähtusega, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletuleku järgselt on rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem. Patsientidel, kelle ööpäevaseks annuseks on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Toime skeletilihastele

Crestori kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg. Rabdomüolüüsi üksikutest juhtudest on teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nende preparaate kombineeritud kasutamisega tuleb olla ettevaatlik, kuna välistada ei saa farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5).

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on turuletuleku järgselt Crestori kasutamisega seotud rabdomüolüüsi teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel kõrgem.

Kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse määramine vereseerumis

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

Enne ravi alustamist Crestoriga

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

- neerupuudulikkus,
- hüpotüreoidism,
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis,
- HMG CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis,
- alkoholisõltuvus,
- vanus üle 70 eluaasta,
- olukorrad, kus võib ilmneda ravimi plasmakontsentratsiooni tõus (vt lõik 4.2, 4.5 ja 5.2).
- samaaegne fibraatide kasutamine.

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

Crestoriga läbiviidava ravi ajal

Patsiendid peaksid arsti koheselt teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, nõrkus või krambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil tuleks määrata CK aktiivsus veres.

Ravi Crestoriga tuleks katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on tugevad või põhjustavad igapäevaseid vaevusi (isegi kui CK <5 korra üle normi ülemise piiri). Nähtude kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb Crestori või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige madalamas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Kirjeldatud on üksikuid immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhte, mida kliiniliselt iseloomustab püsiv proksimaallihaste nõrkus ning CK taseme tõus ravi aja või statiinravi, k.a. rosuvastatiini, katkestamise järel. Vajalikuks võivad osutuda täiendavad neuromuskulaarsed ja seroloogilised testid. Vajadusel tuleb kasutada immuunsust pärssivaid vahendeid.

Crestoriga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda manustati 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 fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi fungitsiidide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb oht müopaatia tekkeks, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Crestori kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt võrrelda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadavat kasu ja selliste kombinatsioonide võimalikke kõrvaltoimeid. Samaaegselt fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg (vt lõik 4.5 ja lõik 4.8).

Crestori kasutamine tuleb ajutiselt peatada kõigil patsientidel, kellel on äge raske seisund, mis võib viidata müopaatiale või mis võiks kuidagi soodustada rabdomüolüüsijärgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krambid).

Toime maksale

Nagu teisigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid tuleks Crestorit kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist Crestoriga on soovitatav määrata transaminaaside aktiivsus veres. Kui transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle 3 korra, tuleb Crestori 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 tuleks enne Crestori kasutamise alustamist allutada põhihaigus ravile.

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud biosaadavuse tõusu aasia päritoluga patsientidel võrreldes kaukaasia päritoluga patsientidega (vt lõik 4.2, lõik 4.3 ja lõik 5.2).

Proteaasi inhibiitorid

Rosuvastatiini ja erinevaid proteaasi inhibiitoreid samaaegselt kasutavatel isikutel on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasma kontsentratsioone. Kaaluda tuleb kasu Crestori lipiidide taset

langetavast toimest ja ohtu rosuvastatiini plasmakontsentratsioonide tõusule proteaasi inhibiitoreid kasutaval HIV patsientidel. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasiinhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui Crestori annust on vähendatud (vt tabel 1 ja lõik 4.2, 4.5).

Laktoos

Crestor sisaldab laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi ravimit Crestor kasutada.

Suhkurtõbi

Leidub andmeid, et veresuhkru taseme tõus on statiinrühma ravimite efekt ning patsientidel, kellel on eelsoodumus diabeedi arenguks, võib tekkida veresuhkru tõus tasemeni, mille korral tuleb rakendada diabeedi ravi. Selle riski muudab väheoluliseks vaskulaarse riski vähenemine statiinraviga olles, mistõttu veresuhkru taseme tõus ei tohi olla statiinravi katkestamise põhjuseks. Riskirühmas olevaid patsiente (veresuhkur söömataolekus 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², triglütseriidide tõus, hüpertensioon) tuleb kliiniliselt jälgida ning regulaarselt testida vastavalt riiklikele ravijuhistele.

JUPITER-uuringus oli suhkurtõve levimus 2,8% rosuvastatiini rühmas ja 2,3% platseebo rühmas, avaldudes peamiselt patsientidel, kelle veresuhkru tase söömata olekus oli 5,6...6,9 mmol/l.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinidega seoses, eriti nende pikaajalisel kasutamisel, on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse üksikjuhtudest (vt lõik 4.8). Ilmnevateks haigusnähtudeks võivad olla õhupuudus, kuiv köha ja üldine tervisliku seisundi halvenemine (nõrkus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalse kopsuhaiguse teket, tuleb statiinravi katkestada.

Lapsed

Pikkuskasvu, kehakaalu, BMI 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, BMI ega sekundaarsete sugutunnuste arengut (vt lõik 5.1).

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt manustatud ravimite toime rosuvastatiinile

Transportvalikude inhibiitorid: Rosuvastatiin on teatud transportvalikude (maksa sisenemise transportvalik OATP1B1 ja intratsellulaarsest ruumist ekstratsellulaarsesse ruumi toimuva transpordi (efflux) eest vastutav BCRP) substraat. Crestori samaaegne kasutamine koos transportvalike inhibiitoritega võib anda tulemuseks rosuvastatiini plasma kontsentratsiooni ja müopaatia riski tõusu (vt tabel 1 ja lõik 4.2, 4.4).

Tsüklosporiin: Crestori koosmanustamisel tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala ligi 7 korda võrreldes tervetel vabatahtlikel sama annuse manustamisel saavutatud tulemusega (vt tabel 1). Crestor on vastunäidustatud patsientidele, kes samaaegselt kasutavad tsüklosporiini (vt lõik 4.3). Crestori koosmanustamine tsüklosporiiniga 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). Ühes farmakokineetilises uuringus ilmnemine, et 20 mg Crestori ning kahe proteaasi inhibiitori (400

mg lopinaviir/100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele tõusis rosuvastatiini AUC ligikaudu kaks ning C_{max} viis korda. Seetõttu ei ole proteaasi inhibiitoreid saavatel HIV-patsientidel soovitatav samaaegselt rosuvastatiini manustada (vt lõik 4.4).

Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid: Crestori ja gemfibrosiili samaaegse manustamise tulemusel rosuvastatiini C_{max} ja AUC tõusid 2 korda (vt lõik 4.4). Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole fenofibraadiga koosmanustamisel põhjust eeldada oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmned. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses (≥ 1 g/ööpäevas) manustatud niatsiini (e nikotiinhappe) kasutamisel samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb müopaatia tekkeoht. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võimet põhjustada müopaatia ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peaksid alustama ravi algannusega 5 mg.

Esetimiib: 40 mg Crestori ja 10 mg esetimiibi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele ei muutunud kummagi preparaadi AUC. Rosuvastatiini AUC tõusis 1,2-kordselt 10 mg Crestori ja 10 mg esetimiibi manustamisel hüperkolesteroleemiaga isikutele (tabel 1). Ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet ning sellega seotud kõrvaltoimeid Crestori ja esetimiibi kasutamisel (vt lõik 4.4).

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

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

Tsütokroom P450 ensüümid: *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 (CYP450). Rosuvastatiin metaboliseerub nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

Koostoimed, mille tõttu muuta rosuvastatiini annust (vt ka tabel 1): Kui Crestorit tuleb manustada koos teadaolevalt rosuvastatiini plasma kontsentratsiooni tõstvate ravimitega, tuleb Crestori annust muuta. Crestori algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasma kontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. Crestori maksimaalset ööpäevast annust tuleb muuta, et eeldatav rosuvastatiini plasma kontsentratsioon ei ületaks 40 mg Crestori plasmakontsentratsiooni (ilma kaasuva ravita). Näiteks võib kasutada 20 mg Crestorit koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) või 10 mg Crestorit ritonaviiri/atasanaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

Tabel 1 Kaasuvalt manustatud ravimite toime rosuvastatiini plasma kontsentratsioonile (AUC; alanevas järjekorras); andmed avaldatud artiklitest

Koostoimet omava ravimi annus	Rosuvastatiini annus	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin, 75 kuni 200 mgx2, 6 kuud	10 mgx1, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Atasaviir, 300 mg/ritonaviir, 100 mgx1, 8 päeva	10 mg, üksikannus	3,1-kordne ↑
Lopinaviir, 400 mg/ritonaviir, 100 mg x2, 17 päeva	20 mgx1, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreel, algannus 300 mg, mille järgselt 75 mg 24 t järel	20 mg, üksikannus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil, 600 mgx2, 7 päeva	80 mg, üksikannus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag, 75 mgx1, 10 päeva	10 mg, üksikannus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mgx2, 7 päeva	10 mgx1, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mgx2, 11 päeva	10 mg, üksikannus	1,4-kordne ↑
Dronedaron, 400 mgx2	Mittesaadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool, 200 mgx1, 5 päeva	10 mg, üksikannus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib, 10 mgx1, 14 päeva	10 mgx1, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mgx2, 8 päeva	10 mg, üksikannus	↔
Aleglitazar, 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümaariin, 140 mgx3, 5 päeva	10 mg, üksikannus	↔
Fenofibraat, 67 mgx3, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin, 450 mgx1, 7 päeva	20 mg, üksikannus	↔
Ketokonasool, 200 mgx2, 7 päeva	80 mg, üksikannus	↔
Flukonasool, 200 mgx1, 11 päeva	80 mg, üksikannus	↔
Erütromütsiin, 500 mgx4, 7 päeva	80 mg, üksikannus	28% ↓
Baikaliin, 50 mgx3, 14 päeva	20 mg, üksikannus	47% ↓

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

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

**Erinevad koostoimeuuringud on läbi viidud Crestori erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisemad AUC muutused.

Rosuvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

Vitamiin-K antagonistid: Vitamiin-K antagonistide (nt varfariini) kasutavatel patsientidel võib Crestori, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse

suurendamisel tekkida INR (International Normalised Ratio) väärtuste tõus. Ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR väärtuste jälgimine kliiniliselt otstarbeka perioodi vältel.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi: Crestori kasutamisel samaaegselt suu kaudu manustatavate kontratseptiividega tõusis etüüülöstradiooli ja norgestreeli plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala $AUC_{(0-t)}$ vastavalt 26% ja 34%. Seda tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul.

Crestori ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamise kaasnemaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu võib eeldada samasugust toimet. Sealjuures 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 koosmanustamisel 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 rosvastatiini ja fusidiinhapet on kasutatud samaaegselt. Rosuvastatiini ja fusidiinhapet samaaegselt kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida; asjakohaseks võib osutuda rosvastatiinravi ajutine katkestamine.

Lapsed:

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Crestor on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on vältimatult vajalikud loote arenguks, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu.

Loomkatsed ei viidanud rosvastatiini kahjustavale toimele lootel (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub rosvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravimi võtmine viivitamatult lõpetada.

Imetamine

Rosuvastatiin imendub rottidel piima. Rosuvastatiini imendumise kohta rinnapiima puuduvad andmed (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selgitamaks ravimi mõju autojuhtimisele ja seadmete käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, on põhjust eeldada, et Crestori poolt põhjustatud muutused nendes on vähetõenäolised. Siiski tuleks silmas pidada, et Crestori kasutamise ajal võib ilmneda peeringlus, millega tuleks autojuhtimisel ja seadmete käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Crestori kasutamisel ilmnenud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas Crestori kõrvaltoimete tõttu uuringu alla 4% uuritavatest.

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenid		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkusreaktsioonid, k.a angioödeem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi ¹				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus			Polüneuropaatia, mälu halvenemine	Perifeerne neuropaatia, unehäired (sealhulgas unetus ja hirmuune-näod)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>					Kõha, 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>		Sügelus, lööve ja urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihavalu		Müopaatia (kaasa arvatud müosiit), rabdomüolüüs	Liigesvalu	Kõõluse kahjustused, vahel tüsistunud rebenditega Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenid				Turse

¹ Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (veresuhkur söömataolekus 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², triglütseriidide tõus, hüpertensioon)

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

Toime neerudele: Crestori suuremate annuste manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat. Valgusisalduse muutus uriinis (negatiivsest/jälgedest positiivseks: 2+ või enam) esines 10 ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel alla 1% patsientidest ja 40 mg kasutajatest ligikaudu 3%. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg sagenes vähesel määral nihe negatiivsest leiuks positiivseks (1+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteinuuria iseeneslikult ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletuleku järgse kogemuse andmetest lähtub, et proteinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Crestoriga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt on selle sagedus madal.

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

Rosuvastatiini kasutavatel patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi Crestoriga tuleks katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (üle 5 korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toime maksale: Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel hulgal rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

Seoses mõnede statiinidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- sugulise talitluse häire;
- üksikud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsist ja rasketest neerudega või maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus on 40 mg annuse kasutamisel kõrgem.

Lapsed: 52 nädalat rosuvastatiinravi saavate laste ja noorukite kliinilises uuringus ilmnesis kreatiinkinaasi (CK) tõus üle kümne korra normi ülemisest piirist ning lihassümptomid pärast kehalist aktiivsust sagedamini kui täiskasvanutel läbiviidud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Teised lastel ja noorukitel avaldunud rosuvastatiiniga seotud kõrvaltoimed ja nende sagedus sarnanesid täiskasvanute omale.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Crestori üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleks patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele elutähtsaid funktsioone toetavad meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi. Hemodialüüsist ei ole tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: HMG-CoA reduktaasi inhibiitor
ATC-kood: C10A A07

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 vere kolesteroolisisaldust langetava toime peamine koht on maks.

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

Farmakodünaamilised omadused

Crestor langetab kõrgeenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ning triglütseriidide taset ja tõstab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti langetab see ApoB, mitteHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG ja tõstab ApoA-I (vt tabel 2) sisaldust veres. Crestori toime vähenevad ka LDL-C/HDL-C, üldkolesterooli/HDL-C, mitteHDL-C /HDL-C ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 2. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp Ila ja I Ib) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).

Annus	N	LDL-C	Üld-C	HDL-C	TG	MitteHDL -C	ApoB	ApoA-1
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

Kliiniliselt oluline Crestori toime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus Crestor toimib efektiivselt hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsioonis, nii koos hüpertriglütserideemiaga või ilma selleta, sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides nagu näiteks diabeediga või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringutes saavutati Crestori kasutamisega enamikel Ila ja I Ib tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS –European Atherosclerosis Society, 1988) poolt seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l). Kasutades Crestorit annuses 10 mg saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres <3mmol/l) ligi 80% patsientidest.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidega teostatud uuringus manustati 20-80 mg Crestorit 435 isikule annust üles tiitrides. Kõigi Crestori annustega saavutati soovitud toime rasvaainevahetusele ja täideti ravieesmärgid. Tiitrimisel kuni 40 mg-ni (12 nädala jooksul) vähenes LDL-C kontsentratsioon plasmas 53%. Seatud ravieesmärgi – LDL-kolesterooli sisalduse langus veres alla 3 mmol/l – saavutas 33% patsientidest.

Avatud uuringus suurendati 42 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil 6-nädalase vahega Crestori annust 20...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas langes LDL-C kontsentratsioon keskmiselt 22%.

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

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõvele madala riskiga (määratletud kui Framinghami risk <10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli tase veres oli 4,03 mmol/l ning subkliiniline ateroskleroos diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (CIMT – Carotid Intima Media Thickness) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord päevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas oluliselt 12 unearteri maksimaalse CIMT suurenemist $-0,0145$ mm/aastas võrra (95% usaldusvahemik: $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$). Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega $-0,0014$ mm/aastas ($-0,12\%$ /aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnes haiguse progresseerumine $+0,0131$ mm/aastas ($1,12\%$ /aastas; $p < 0,0001$). METEOR-uuringus osalesid südame isheemiatõvele madala riskiga isikud ning see ei esinda Crestor 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on kõrge kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

Uuring “In the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention” (“Põhjendus statiinide kasutamiseks esimeses ennetuses”): JUPITER-uuringus hinnati rosuvastatiini toimet tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete (KV) tüsistuste esinemusele 17802 mehel (≥ 50 -aastased) ning naisel (≥ 60 -aastased), kellel ei olnud diagnoositud KV haigust, kelle LDL-kolesterooli tase oli alla 3,3 mmol/l ja ultrasensitiivse CRV tase üle 2 mg/l.

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

LDL-kolesterooli tase langes rosuvastatiini rühmas 45% võrra võrreldes platseebo rühmaga ($p < 0,001$).

Kõrge riskiga alarühma (riski lähteväärtus $> 20\%$ vastavalt Framinghami riskikriteeriumidele) isikute ($n=1558$) uuringujärgsel analüüsil ilmnes 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 ($n=9302$) uuringujärgsel analüüsil ilmnes 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% platseebo rühma 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). Sagedasemateks kõrvaltoimeteks, mida rosuvastatiini rühmas ilmnes vähemalt sama palju või rohkem, kui platseebo rühmas, oli kuseteede infektsioon (8,7% rosuvastatiini ja 8,6% platseebo rühmas), nasofarüngiit (7,6% rosuvastatiini ja 7,2% platseeborühmas), seljavalu (7,6% rosuvastatiini ja 7,2% platseeborühmas) ja lihasvalu (7,6% rosuvastatiini ja 6,6% platseeborühmas).

Lapsed

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

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

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

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

Samuti uuriti rosuvastatiini 2-aastases avatud rühmadega tiitritavas uuringus 198 lapsel vanuses 6...17 aastat (88 poisslast ja 110 tütarlast, Tanneri <II-V staadium), kes põdesid heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat. Algannus kõigile patsientidele oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. Patsientidel vanuses 6...9 aastat (n=64) sai tiitrida maksimaalse annuseni 10 mg 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 keskmise vähenemise protsendid baasväärtusest -43% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl), -45% (baasväärtus: 234 mg/dl, 24. kuul: 124 mg/dl) ja -35% (baasväärtus: 241 mg/dl, 24. kuul: 153 mg/dl) vastavalt 6...<10-aastaste, 10...<14-aastaste ja 14...<18-aastaste vanuserühmas.

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

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

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada rosuvastatiini uuringute tulemusi kõigil laste alamrühmadel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, esmase kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravis ning südame-veresoonkonna haiguste ennetuses (lastel kasutamise teavet vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine: Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 5 tundi pärast Crestori suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on 20%.

Jaotumine: Rosuvastatiin seondub esmasel maksapassaažil maksakoega, kus toimub olulisim kolesterooli süntees ja LDL-kolesterooli eraldamine ringlevast verest. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon: Suukaudselt manustatud rosuvastatiinist metaboliseerub vaid ligikaudu 10%. *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP450) isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Peamisel osales selles vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulisemat rolli. Peamisteks metaboliitideks on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüül-metaboliidi toime moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini kliinilisest aktiivsusest, kusjuures laktoon-metaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest on põhjustatud muutumatu toimeaine poolt.

Eritumine: 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitte-imendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatu eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/t (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teistel HMG CoA reduktaasi inhibiitoritel toimub toimeaine jõudmine maksa OATP-C vahendusel. See transportvalk on olulisel kohal ka rosuvastatiini hepaatilise eliminatsiooni läbiviimisel.

Lineaarsus: Rosuvastatiini süsteemne biosaadavus on proportsionaalses seoses manustatud annusega. Ravimi mitmekordsel annustamisel päevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Eripopulatsioonid:

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

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

Neerupuudulikkus: Erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus mõjutas kerge ja keskmise raskusega neeruhaigus rosuvastatiini kontsentratsiooni vereplasmas vähe. Kuid raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli plasmakontsentratsioon võrreldes tervete vabatahtlikega 3 korda suurenenud. Hemodialüüsitavatel patsientidel ületas ravimi püsikontsentratsioon (steady-state) plasmas tervete vabatahtlike oma 50%.

Maksapuudulikkus: Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnunud rosuvastatiini süsteemse kontsentratsiooni tõusu kudes rohkem kui kahel kõige tõsisema maksahaigusega (Child-Pugh skaalal punkte 8 ja 9) patsiendil, tõustes vähemalt kaks korda võrreldes madalama Child-Pugh skooriga isikutega. Seni puuduvad kogemused Crestori kasutamisest patsientidel, kellel on Child-Pugh skaala abil hinnatuna rohkem kui 9 punkti.

Geneetilised polümorfismid: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasma kontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud ligikaudu vastavalt 1,7- või 2,4-kordselt tõusnud rosuvastatiini plasma kontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega.

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, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole tehtud. Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: kroonilistes toksilisusuuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnes ahvidel ja koertel kõrgete annuste juures testikulaarne toksilisus. Toksiline mõju viljakusele ilmnes 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

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kaltsiumfosfaat
Krospovidoon
Magneesiumstearaat.

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Triatsetiin
Titaandioksiid
Kollane raudoksiid (sisaldub vaid Crestor 5 mg tablettides)
Punane raudoksiid (sisaldub vaid Crestor 10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettides)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
HDPE pudel: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendis 7, 14, 15, 28, 30, 42, 90, 98 või 100 tabletti.
HDPE pudelis 30 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Ltd.
Kingdom Street 2
London W2 6BD
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Crestor 5 mg tablett: 675110
Crestor 10 mg tablett: 416303
Crestor 20 mg tablett: 416403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Crestor 5 mg tablett: 3.03.2010/02.09.2013
Crestor 10 mg tablett: 8.08.2003/28.06.2013
Crestor 20 mg tablett: 8.08.2003/28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014