

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuvastatin Teva 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuvastatin Teva 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuvastatin Teva 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosuvastatin Teva 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rosuvastatin Teva 5 mg: Üks tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).  
Rosuvastatin Teva 10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).  
Rosuvastatin Teva 20 mg: Üks tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).  
Rosuvastatin Teva 40 mg: Üks tablett sisaldab 40 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

INN. *Rosuvastatinum*

#### Tedaolevat toimet omavad abiained:

Rosuvastatin Teva 5 mg: veevaba laktoos (54,97 mg tabletis) ja päikeseloojangukollane FCF (0,022 mg tabletis).  
Rosuvastatin Teva 10 mg: veevaba laktoos (52,36 mg tabletis) ja karmosiin (0,005 mg tabletis).  
Rosuvastatin Teva 20 mg: veevaba laktoos (104,72 mg tabletis) ja karmosiin (0,009 mg tabletis).  
Rosuvastatin Teva 40 mg: veevaba laktoos (94,3 mg tabletis) ja karmosiin (0,009 mg tabletis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rosuvastatin Teva 5 mg: oranžid ümmargused standardkumerusega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "N" ja teisele küljele "5".  
Rosuvastatin Teva 10 mg: heleroosad kuni roosad ümmargused standardkumerusega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "N" ja teisele küljele "10".  
Rosuvastatin Teva 20 mg: heleroosad kuni roosad ümmargused standardkumerusega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "N" ja teisele küljele "20".  
Rosuvastatin Teva 40 mg: heleroosad kuni roosad ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "N" ja teisele küljele "40".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Hüperkolesteroleemia ravi

Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 10-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

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

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Rosuvastatin Teva't manustatakse üks kord ööpäevas ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

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.

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 potentsiaalset riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajadusel võib 4 nädala pärast suurendada annust ühe annustaseme võrra (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 raske 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.

### Lapsed

Ravi lastel tuleb läbi viia ainult spetsialisti poolt.

#### *10...17-aastased lapsed ja noorukid (noormehed Tanneri II või kõrgemas staadiumis, tütarlapsed vähemalt üks aasta pärast menarhet)*

Heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel ja noorukitel on tavapärane algannus 5 mg ööpäevas. Tavapärane annusevahemik on 5 kuni 20 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt pediatriliste patsientide ravimvastusele ja –taluvusele, nagu soovitatud pediatrilistes ravisoovitustes (vt lõik 4.4). Suuremate kui 20 mg annuste ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei ole selles patsientide rühmas uuritud. 40 mg tablett ei sobi kasutamiseks lastel.

#### *Alla 10-aastased lapsed*

Kasutamise kogemused alla 10-aastaste laste hulgas põhinevad piiratud arvul homosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevatel lastel (8 kuni 10-aastased). Seetõttu ei ole rosuvastatiini soovitatav kasutada alla 10-aastaste laste ravis.

### Eakad (>65-aastased)

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

### Annustamine neerukahjustusega 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 mistahes 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 täheldati siiski 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 aktiivse maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Rass

Süsteemse ekspositsiooni suurenemist on täheldatud aasia päritoluga patsientidel (vt lõigud 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. Patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

#### 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 mõnedele nendest patsientidest vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Samaaegne ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude substraat (nt OATP1B1 ja BCRP). Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk on suurem, kui rosuvastatiini kasutada samaaegselt koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni koostoime tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir koos 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 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);
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- anamneesis HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia;
- 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, kasutataval 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 tõsisest 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 harvadest rabdomüolüüsi juhtudest on teatatud esetiimiibi 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 väärtõlgendamiste 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 tekke eelsoodumusega patsientidele määrata vaid ettevaatusega. Eelsoodumuseks loetakse:

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

Nendel 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

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

Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavustunnet (isegi kui CK väärtused on ≤5 korda üle normi ülemise piiri). Sümptomite kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel võib kaaluda Rosuvastatin Teva 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 kirjeldatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhte ravi ajal või pärast ravi statiinidega, k.a rosuvastatiiniga. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaallihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsivad ka

statiinidega ravi lõpetamise järel. Vajalikuks võivad osutada täiendavad neuromuskulaarsed ja seroloogilised testid. Vajadusel tuleb kasutada immuunsust pärssivaid aineid.

Rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb risk müopaatia tekkeks, mistõttu 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 mistahes 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, raske metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire või kontrollimatud krampid).

#### Toime 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 tuleks 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 ja 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

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

#### 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 glükoosisaldust ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Siiski, see risk ei kaalu üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks 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, kõrgvererõhuti) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt rahvuslikele ravijuhistele. JUPITER uuringus oli üleüldine teatatud esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kelle tühja kõhu glükoosiväärtused olid vahemikus 5,6...6,9 mmol/l.

#### Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 10...17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel jälgitud vaid üheaastase perioodi vältel. Pärast 52-nädalast uuringuravimi võtmist ei täheldatud mõju kasvule, kehakaalule, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1). Kliiniliste uuringute kogemus lastel ja noorukitel on piiratud ning pikaajaline (> 1-aastane) rosuvastatiini mõju puberteedile ei ole teada. Kliinilises uuringus rosuvastatiini kasutamisel 52 nädala vältel täheldati lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

#### Muu

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. 5 mg tableti kate sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) ning 10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettide kate karmosiini (E122). Need abiained, mida on kasutatud värvainetena, võivad tekitada allergilisi reaktsioone.

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

#### Kaasuvate ravimite mõju rosuvastatiinile

##### Transportvalgu inhibiitorid

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

##### Tsüklosporiin

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 tugevalt suurendada 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 püsiseisundi AUC ja C<sub>max</sub> 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 tõusis rosuvastatiini C<sub>max</sub> ja AUC 2 korda (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliste koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole fenofibraadiga koosmanustamisel oodata oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmneda. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses (> või ekvivalentset 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 (vt tabel 1). Siiski ei saa välistada rosuvastatiini ja esetimiibi vahel farmakodünaamilist koostoimet ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

#### Antatsiidid

Rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidsete suspensioonidega 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<sub>max</sub>-i 30% langust. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

#### Tsütokroom P450 ensüümid

*In vitro* ja *in vivo* uuringud 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 kahekordne või enam. Maksimaalne ööpäevane rosuvastatiini annus tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks 40 mg ööpäevast rosuvastatiini annust, mis on võetud teiste ravimite mõjudeta. Nt 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75 mg 2 korda ööpäevas kuni 200 mg 2 korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaron 400 mg 2 korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0.3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silimariin 140 mg 3 korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	28% ↓
Baikaliin 50 mg 3 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

\* 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 “↓”.

\*\*Mitmed koostoime uuringud on läbi viidud erinevate rosuvastatiini annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe.

### Rosuvastatiini mõju samaaegselt manustatud ravimitele

#### K-vitamiini antagonistid

Samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Rosuvastatiinravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR väärtuste kliiniline jälgimine.

#### Suukaudsed kontratseptiivid/hormoonasendusravi



Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos suu kaudu manustatavate kontratseptiividega põhjustas etüüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34% tõusu. 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

Spetsiaalsete koostoimeuuringute alusel ei ole oodata kliiniliselt oluliste koostoimete teket digoksiiniga.

#### Lapsed

Koostoime uuringud 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 Rosuvastatin Teva tõenäoliselt neid võimeid. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleks siiski silmas pidada, et ravi ajal võib mõnikord esineda peeringlust.

### **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 (SOC).

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 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
Vere ja			Trombotsüto-		

lõmfisüsteemi häired			peenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus-reaktsioonid, sh angioödeem		
Endokriinsüsteemi häired	Suhkurtõbi <sup>1</sup>				
Psühhiaatrilised häired					Depressioon
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus			Polüneuropaatia, mälukaotus	Perifeerne neuropaatia, unehäired (sh unetus ja hirmunenäod)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					Kõha, õhupuudus
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Kollatõbi, hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kihelus, lööve, urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe kahjustused		Müopaatia (sh müosiit), rabdomüolüüs	Artralgia	Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia, kõõluskahjustused, mõnikord tuisistunud rebendiga
Neerude ja kuseteede häired				Hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	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 alla 1% patsientidest ja 40 mg rosuvastatiini

kasutamisel ligikaudu 3% patsientidest. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg sagenes vähesel määral nihe negatiivsest leiust/jälgedest positiivseks (1+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria ravi jätkamisel iseenesest. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse andmetest lähtub, et proteiinuuria 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 skeletilihastele

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

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist veres; enamikel juhtudel oli tegemist kerge, 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 hulgal rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu; enamik juhtudest on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

#### Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häired;
- Väga harvad 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 oli lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist 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 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele 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 märklaudorgan.

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 triglütseriidide taset ja tõstab HDL-kolesterooli taset veres. Samuti langetab see ApoB, mitte-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG ja tõstab ApoA-I (vt tabel 1) sisaldust veres. Rosuvastatiini toime vähenevad ka LDL-C/HDL-C, üldkolesterooli/HDL-C, mitte-HDL-C/HDL-C ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

**Tabel 1 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 toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja see säilib pärast seda.

#### Kliiniline efektiivsus

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

III faasi uuringutest saadud ühendandmetes näidati, et rosuvastatiini kasutamisega saavutati enamikel IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS, 1988) poolt seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli keskmine uuringueelne väärtus ligikaudu 4,8 mmol/l). Annusega 10 mg saavutati EAS poolt seatud ravieesmärgid (LDL kolesterooli sisaldus 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%.

Väikese hulga patsientidega läbiviidud 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 kaheks 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 võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuring: Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste aterosklerootilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17802 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% ( $p < 0,001$ ).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskikoor uuringu alguses  $>20\%$ , 1558 patsienti) *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 patsientide alarühma (SCORE-riskikoor uuringu alguses  $\geq 5\%$ , 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) *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, mis 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 oli platseebo rühmas sama palju või sagedamini, 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 7,2% 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 40 nädalat. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest vanuses 10...13-aastastat ning ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt Tanneri staadiumi järgi II, III, IV ja V.

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 mõju kasvule, kehakaalule, kehamassi indeksile ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4). Kliiniliste uuringute kogemus lastel ja noorukitel on piiratud ja pikaajaline (> 1-aastane) rosuvastatiini mõju puberteedile ei ole teada. See uuring (n=176) ei ole sobiv harvaesinevate ravimi kõrvaltoimete võrdluseks.

## 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 transportvalk on olulisel kohal ka rosuvastatiini hepaatilise eliminatsiooni läbiviimisel.

### Lineaarsus

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

## Patsientide erirühmad

### Vanus ja sugu

Vanusel ja sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetilistele omadustele.

### Rass

Farmakokineetika uuringud näitavad ligikaudu kahekordset 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 ravigruppide farmakokineetikas.

### Neerupuudulikkus

Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei mõjutanud kerge kuni mõõdukas neeruhaigus rosuvastatiini või N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsiooni vereplasmas. Raske 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.

#### Maksapuudulikkus

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnenud isikutel, kellel oli Child-Pugh skoor 7 või vähem, mingit märki rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemisest. Siiski täheldati vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist kahel isikul, kellel Child-Pugh skoor oli 8 ja 9, võrreldes madalama Child-Pugh skooriga isikutega. Puuduvad kogemused kasutamise kohta patsientidel, kellel Child-Pugh skoor oli üle 9.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisus ilmnis pre- ja postnataalses uuringus rottidel, kus täheldati järglaste suuruse, kaalu ja poegade elulemuse vähenemist. Neid toimeid täheldati annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi raviannuseid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (Avicel PH-112)  
Krospovidoon (tüüp A) (Kollidon CL)  
Veevaba laktoos  
Povidoon (PVP K-30)  
Naatriumstearüülfumaraat (PRUV)

#### Tableti kate

Rosuvastatin Teva 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid:

#### ***Opadry II oranž:***

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350 (polüetüleenglükool)  
Talk (E553b)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)  
Päikeseloojangukollane FCF (E110, FD&C Kollane #6)

Rosuvastatin Teva 10 mg, 20 mg ja 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid:

#### ***Opadry II roosa:***

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350 (polüetüleenglükool)  
Talk (E553b)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Karmosiin (E122)  
Indigokarmiin (E132, FD&C sinine #2)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Rosuvastatin Teva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Rosuvastatin Teva 10 mg, 20 mg ja 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:  
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida blister välispakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVAC/alumiinium-OPA/alumiinium/PVC blistrid karbis.

Pakendi suurused: 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 20, 20 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 98, 98 x 1, 100 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542DR Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Rosuvastatin Teva 5 mg: 674510  
Rosuvastatin Teva 10 mg: 674210  
Rosuvastatin Teva 20 mg: 674310  
Rosuvastatin Teva 40 mg: 674410

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** novembris 2013