

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosuvastatin Actavis, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Rosuvastatin Actavis, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
Üks tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
Üks tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
Üks tablett sisaldab 40 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).
INN. *Rosuvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 5 mg tablett sisaldab 32,15 mg laktoosmonohüdraati.
Üks 10 mg tablett sisaldab 64,30 mg laktoosmonohüdraati.
Üks 20 mg tablett sisaldab 128,60 mg laktoosmonohüdraati.
Üks 40 mg tablett sisaldab 257,21 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg tabletid:

Valged, ümmargused, läbimõõduga 5,5 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega “ST 1” ühel küljel.

10 mg tabletid:

Roosad, ümmargused, läbimõõduga 7 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega “ST 2” ühel küljel.

20 mg tabletid:

Roosad, ümmargused, läbimõõduga 9 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega “ST 3” ühel küljel.

40 mg tabletid:

Roosad, ovaalsed, mõõtudega 16 mm x 8 mm, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega “ST 4” ühel küljel.

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 keheline 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

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

Annustamine

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

Hüperkolesteroleemia ravi

Soovitav algannus on 5 mg või 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kes on üle toodud mõnelt teiselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorilt. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga patsiendi kolesteroolisisaldust ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning võimalikku kõrvaltoimete tekke riski (vt allpool). Vajaduse korral võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annustaseme võrra (vt lõik 5.1). Et kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes väiksemate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg vaid patsientidel, kellel esineb suure kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellele annusest 20 mg ravieesmärgi saavutamiseks ei piisa. Sellisel juhul on vajalik patsientide rutiinne jälgimine (vt lõik 4.4). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi 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.

10...17-aastased lapsed ja noorukid (poisid, kes on Tanneri skaalal sugulise arengu II või kõrgemas staadiumis ning tüdrukud, kellel on esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta)

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel on tavaline algannus 5 mg ööpäevas. Tavaline annusevahemik on 5 mg...20 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Annust tuleb tiitrida vastavalt individuaalsele ravivastusele ning taluvusele, arvestades laste ravisoovitust (vt lõik 4.4). Enne rosuvastatiinravi peavad lapsed ja noorukid alustama standardset kolesterooli alandavat dieeti, mida tuleb jätkata kogu rosuvastatiinravi vältel. Suuremate kui 20 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.

40 mg tabletid ei sobi kasutamiseks lastel.

Alla 10-aastased lapsed

Kogemused alla 10-aastastel lastel (vanuses 8 kuni 10 aastat) piirduvad väikese arvu homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidega. Seetõttu ei ole Rosuvastatin Actavis'e kasutamine alla 10-aastastel lastel soovitatav.

Kasutamine eakatel

Üle 70-aastastele patsientidele on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Muus osas ei ole vaja eakatel annust kohandada.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Soovitatav algannus keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens <60 ml/min) on 5 mg. 40 mg annus on keskmise neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidel on Rosuvastatin Actavis'e mistahes annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Annustamine maksakahjustusega patsientidele

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 7 punkti ja vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 8...9 punkti (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb ravi määramisel arvesse võtta ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Kogemused patsientidega, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad. Rosuvastatin Actavis on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Rass

Aasia päritoluga isikutel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovitatav algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on nendele patsientidele vastunäidustatud.

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

Patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4). Mõnele antud rühma patsientidele on 40 mg annus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Rosuvastatin Actavis't võib manustada päeva igal ajahetkel, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Rosuvastatin Actavis on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- patsientidele, kellel esineb äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- patsientidele, kellel esineb raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- patsientidele, kellel esineb müopaatia;
- patsientidele, kes saavad samaaegset ravi tsüklosporiiniga;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

40 mg annus on vastunäidustatud patsientidele, kellel esinevad soodustavad tegurid müopaatia/ rabadomüolüüsi 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;
- alkoholi kuritarvitamine;
- ravimi plasmakontsentratsiooni suurendavad tegurid;
- aasia päritolu patsiendid;
- samaaegne fibraatide kasutamine.

(Vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremate, eelkõige 40 mg, annuste manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Ei ole näidatud, et see proteinuuria oleks seotud ägeda või süveneva neeruhaigusega (vt lõik 4.8). Turuletuleku järgselt on neerudega seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem. Patsientidel, kelle ööpäevane annus on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud > 20 mg. Väga harva on rabdomüolüüsi juhtudest teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5).

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on turuletulekujärgselt rabdomüolüüsis teatamise sagedus 40 mg rosuvastatiini annuse kasutamisel suurem.

Kreatiinkinaasi määramine vereseerumis

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

Enne ravi alustamist

Rosuvastatiini nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid võib määrata suure ettevaatusega müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib ilmneda ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahekorda. Soovitav on patsientide kliinilise seisundi rutiinne jälgimine. Kui kreatiinkinaasi väärtus on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle viie korra, siis ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Patsiendid peavad arsti kohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata KK sisaldus veres. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi tase on oluliselt tõusnud (>5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui KK sisaldus on <5 korra üle normi ülemise piiri).

Lihasnähtude kadumisel ja KK väärtuste normaliseerumisel tuleb rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide KK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik.

Rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda väikesele arvule patsientidele manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnenu 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 seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole rosuvastatiini ja

gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne rosuvastatiini kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonide võimalike riskide vahekorda. Samal ajal fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud rosuvastatiini 40 mg annus (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiini ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge tõsine seisund, mis võib viidata müopaatialle või mis võiks kuidagi soodustada rabdomüolüüsijärgse 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, tuleb Rosuvastatin Actavis't kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist rosuvastatiiniga on soovitatav määrata transaminaaside aktiivsus veres. Kui transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb rosuvastatiiniannust vähendada või selle manustamine lõpetada. Turuletulekujärgselt on tõsistest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

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

Rass

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

Proteaasi inhibiitorid

Samaaegne kasutamine koos proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Laktoositalumatus

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel teatatud kõrvaltoimena interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja häired tervise üldseisundis (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral patsiendil on vajalik katkestada ravi statiinidega.

Diabeet

Mõnede andmete alusel tõstavad statiinide klassi kuuluvad ravimid osadel patsientidel, kellel on kõrge tekkiva diabeedirisk, vereglükoosi taset ning võivad esile kutsuda teatud tasemega hüperglükeemia, mille puhul on asjakohane formaalne diabeediravi. Võrreldes vaskulaarse riski vähenemisega, mis saavutatakse statiinraviga, on see risk vähemtähtis ning ei peaks seega olema statiinravi lõpetamise põhjuseks. Hüperglükeemia riskipatsiente (tühja kõhu vereglükoosi väärtus 5,6...6,9 mmol/l, kehamassiindeks üle 30 kg/m², kõrgenenud triglütseriidide tase, hüpertensioon) tuleb monitorida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt kohalikele juhiste.

JUPITER uuringus teatatud diabeedi kogusagedus rosuvastatiiniga oli 2,8% ning platseeboga 2,3%, peamiselt patsientidel, kelle tühja kõhu vereglükoosi väärtus oli 5,6...6,9 mmol/l.

Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 10- kuni 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 KK tõusu $>10x$ normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsüklosporiin:

Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala (AUC) ligi seitse korda võrreldes tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtusega (vt lõik 4.3). Rosuvastatiini samaaegne manustamine koos tsüklosporiiniga ei põhjutanud olulisi muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

K-vitamiini antagonistid:

K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või teised kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutavatel patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Ravi katkestamisel rosuvastatiiniga või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtusi vastavalt jälgida.

Esetimiib:

Rosuvastatiini ja esetimiibi samaaegsel kasutamisel ei muutunud kumagi ravimi AUC ega C_{max} . Siiski ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet Rosuvastatin Actavis'e ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust vähendavad ravimid:

Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini C_{max} ja AUC kaks 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 (nikotiinhape) kasutamisel samal ajal HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatia ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on fibraatide samaaegsel kasutamisel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad samuti alustama ravi algannusega 5 mg.

Proteaasi inhibiitorid:

Samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata. Farmakokineetilises uuringus ilmnas, et 20 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (400 mg lopinaviir / 100 mg ritonaviir) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini $AUC_{(0...24)}$ ja C_{max} püsikontsentratsiooni staadiumis vastavalt ligikaudu kaks korda ning viis korda. Seetõttu ei ole rosuvastatiini samaaegne manustamine proteaasi inhibiitoreid kasutavatel HIV-haigetel soovitatav (vt ka lõik 4.4).

Antatsiidid:

Rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin:

Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini $AUC_{(0-t)}$ 20% ja C_{max} 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid/hormoonasendusravi (HRT):

Rosuvastatiini kasutamisel samal ajal koos suukaudse rasestumisvastase ravimiga suurenes etünüülröstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasneva farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu ei saa samasugust toimet välistada. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid:

Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole põhjust eeldada kliiniliselt oluliste koostoimete teket rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos digoksiiniga.

Tsütokroom P450 ensüümid:

In vitro ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Rosuvastatiin metaboliseerub nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga. CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli ja rosuvastatiini samaaegse kasutamise tulemusena suurenes rosuvastatiini AUC 28%. Seda vähest AUC suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega ei ole põhjust rosuvastatiini kasutamisel eeldada CYP450 vahendusel tekkivate koostoimete ilmnemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rosuvastatiin on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed on näidanud rosuvastatiini mõningast kahjustavat toimet lootele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub rosuvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, ei ole alust eeldada, et rosuvastatiin mõjutaks neid võimeid. Siiski tuleb silmas pidada, et ravi ajal võib tekkida peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Rosuvastatiini puhul täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ning mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu rosuvastatiinravi vähem kui 4% patsientidest.

Kõrvaltoimete nimekirja tabel

Järgnevas tabelis on esitatud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis tugineb kliiniliste uuringute andmetel ja turustamisjärgsel kogemusel. Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõte vastavalt esinemissagedusele ja MedDRA organisüsteemi klassile (SOC).

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt:

Sage	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
Harv	($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);
Väga harv	($< 1/10\,000$);

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute andmetel ja turustamisjärgsel kogemusel

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			Trombotsütopeenia		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus-reaktsioonid, k.a angioödeem		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Suhkurtõbi ¹				
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					Depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus			Polüneuropaatia, mälu kaotus	Unehäired, (sh unetus ja hirmuunenäod)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					Köha, õhupuudus
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu		Pankreatiit		Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Ikterus, hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus, lööve ja urtikaaria			Stevensi-Johnsoni sündroom
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihavalu		Müopaatia (kaasa arvatud müosiit), rabdomüolüüs	Artralgia	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Günekomastia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia				Tursed

¹Esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (tühja kõhu vereglükoosi väärtus >5,6 mmol/l, KMI >30 kg/m², triglütseriidide tõus, hüpertensioon).

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

Toime neerudele: Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat. Valguisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil raviperioodil alla 1%-l patsientidest ja 40 mg rosuvastatiini kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg saenes vähesel määral nihe negatiivsest leiust positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteinuuria iseenesest ravi jätkamisel. 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, aga kliiniliste uuringute andmed näitavad, et selle esinemissagedus on väike.

Toime skeletilihastele: Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatiat (sealhulgas müosiit) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud >20 mg.

Rosuvastatiini kasutavatel patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat KK sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui KK sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toime maksale: Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud annusest sõltuvat maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte olid kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Väga harvad interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Kõõluse kahjustused, vahel tüsistunud rebendiga.

Rabdomüolüüsist ja 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.

4.9 Üleannustamine

Rosuvastatiini üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb 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 rühm: Lipiidisisaldust muutvad ained, 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 vere kolesteroolisisaldust vähendava toime peamine koht on maks.

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

Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin vähendab suurenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti vähendab rosuvastatiin ApoB, mitte-HDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli, VLDL-TG ja suurendab ApoA-I (vt tabel 2) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimet vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli/ HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 2. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIa ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).

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

Terapeutiline 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

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel (koos kaasuva hüpertriglütserideemiaga kui ka ilma) sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides, näiteks diabeedihäiged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsel andmetel saavutati rosuvastatiini kasutamisel enamikel IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l) Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, 1988) poolt seatud ravieesmärgid: rosuvastatiini annuse 10 mg korral saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligi 80%-l patsientidest.

Ühes suures uuringus 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil kasutati rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg, mida tiitriti ravitoimest sõltumatult. Kõikidel annustel oli soodne toime lipiidide näitajatele ning ravi sihtmärkidele. Pärast ööpäevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnööridele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20 mg...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas langes LDL-kolesterooli tase keskmiselt 22%.

Väikese patsientide arvuga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile täheldatud aditiivset vere triglütseriidide sisaldust vähendavat toimet ja samaaegsel kasutamisel koos niatsiiniga aditiivset HDL-kolesterooli sisaldust suurendavat toimet (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikese riskiga (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli sisaldus veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) ja subkliiniline ateroskleroos oli diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (*Carotid Intima Media Thickness*, CMT) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas platseeboga võrreldes oluliselt hinnatud 12 unearteri lokalisatsiooni maksimaalse CMT suurenemist -0,0145 mm/aastas (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 ilmnas haiguse

progresseerumine +0,0131 mm aastas (1,12% aastas; $p < 0,0001$). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise vahel ei ole leitud. Uuringus METEOR osalesid südame isheemiatõve väikese riskiga isikud ja see ei esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, 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 (≥ 50 aastased) ja naisel (≥ 60 aastased). Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot ($n=8901$) või 20 mg rosuvastatiini ($n=8901$) üks kord ööpäevas ning osalejaid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

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

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

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

Lapsed

Topeltpimedas, randomiseeritud, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud 12-nädalases uuringus ($n=176$, 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane ($n=173$, 96 poisslast ja 77 tütarlast) avatud 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 üks kord ööpäevas 40 nädalat. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest vanuses 10...13 aastat ja ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt Tanneri staadiumi järgi II, III, IV ja V.

LDL-C vähenes 38,3%, 44,6% ja 50,0% vastavalt rosuvastatiini annuste 5, 10 ja 20 mg puhul, 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, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4). Kliiniliste uuringute kogemus lastel ja noorukitel on piiratud ning 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

Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast rosuvastatiini suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

Jaotumine

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus toimub peamine 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. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures 2C19, 3A4 ja 2D6 mängisid vähemolulisemat osa. Peamised metaboliidid on *N*-desmetüül- ja laktoonvormid. *N*-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustab rosuvastatiin.

Eritumine

Ligikaudu 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) väljaheitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatult eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/h (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel, jõuab toimeaine maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi mitmekordsel annustamisel päevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Patsientide eripopulatsioonid:

Vanus ja sugu: Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale. Rosuvastatiini farmakokineetika oli perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanud vabatahtlikele (vt allpool „Lapsed“).

Rass: Farmakokineetika uuringud on näidanud keskmise AUC ja C_{max} -i ligikaudu kahekordset suurenemist aasia päritolu indiviididel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaasia rassiga. Aasia-India päritolu isikutel on keskmine AUC ja C_{max} ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaasia rassi ja mustanahaliste farmakokineetikas.

Neerupuudulikkus: Erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus ei olnud kerge kuni keskmise raskusega neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle *N*-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile vereplasmas. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlikega võrreldes 3 korda suurenenud ja *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsravi saaval patsientidel ületas ravimi püsikontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

Maksapuudulikkus: Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnenud patsientidel Child-Pugh' skooriga 7 või alla selle rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Seevastu kahel indiviidil Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Rosuvastatiini kasutamise kogemused patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad.

Lapsed: Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide (vanuses 10...17 aastat) farmakokineetilisi näitajaid ei ole täielikult uuritud. Rosuvastatiini (manustatud tablettidena) väike farmakokineetiline uuring 18 lapsel näitas, et lastel on süsteemne kontsentratsioon võrreldav täiskasvanutega. Lisaks näitavad tulemused, et olulisi kõrvalekaldeid annusega korreleerumisest ei ole oodata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmnemise järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnemise ahvidel ja koertel rosuvastatiini suure annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisenä ja neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale ning ületas mitmeid kordi soovitatavaid terapeutilisi annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon tüüp A
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 3350
Triatsetiin
Karmiin (E120) (10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettides)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC-Alu ja Alu-Alu blistrid: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 tabletti.
HDPE tabletipurgid koos hapnikusidujaga: 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 783212
10 mg: 783312
20 mg: 783412
40 mg: 783512

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013