

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rosazimib, 5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosazimib, 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosazimib, 15 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosazimib, 20 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rosazimib, 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg esetimiibi.  
10 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg esetimiibi.  
15 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg esetimiibi.  
20 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg esetimiibi.  
40 mg/10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 10 mg esetimiibi.

INN. *Rosuvastatinum, ezetimibum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

	5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid	10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid	15 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid	20 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid	40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
laktoos	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,84 mg

Ravim sisaldab naatriumijälgi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

5 mg/10 mg: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „R1“ tableti ühel küljel. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

10 mg/10 mg: kahvatu pruunikas-kollased kuni kahvatu pruunid-kollased, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „R2“ tableti ühel küljel. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

15 mg/10 mg: kahvatu roosad-oranžid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „R3“ tableti ühel küljel. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

20 mg/10 mg: kahvatu roosad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid graveeringuga „R4“ tableti ühel küljel. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

40 mg/10 mg: kahvatu hallikas-violetsed kuni kahvatu hallid-violetsed, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „R5“ tableti ühel küljel. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi täiskasvanutel, lisaks dieedile ja teistele mittefarmakoloogilistele meetmetele (nt kehaline aktiivsus, kehakaalu vähenemine), kellel samade toimeainete samaaegne manustamine eraldi preparaatenäidustatuna kombinatsioonravimi samades annustes on andnud piisavaid ravitulemusi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet, mis peab jätkuma ka ravi ajal.

Rosazimib'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Rosazimib'i võib võtta päeva jooksul mis tahes kellaajal, koos toiduga või ilma.

Enne Rosazimib'ile üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Rosazimib'i annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Rosazimib ei sobi ravi alustamiseks. Ravi võib alustada või vajadusel annust kohandada ainult üksikkomponentidega ning pärast sobivate annuste määramist võib patsiendi üle viia sobiva tugevusega fikseeritud kombinatsiooniga annusele.

#### Koosmanustamine sapphappe sekvestrandiga

Rosazimib'i tuleb võtta kas vähemalt 2 tundi enne või mitte vähem kui 4 tundi pärast sapphappe sekvestrandi manustamist (vt lõik 4.5).

#### *Erirühmad*

#### Eakad

Soovitatav algannus patsientidel vanuses > 70 aastat on 5 mg rosuvastatiini (vt lõik 4.4). Seoses vanusega ei ole täiendav annuse kohandamine vajalik.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Soovitatav algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) on 5 mg rosuvastatiini. 40 mg/10 mg annus on mõõduka neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidel on Rosazimib'i kasutamine vastunäidustatud kõikide annuste puhul (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (Child-Pugh'skoor 5...6).

Mõõduka (Child-Pugh'skoor 7...9) või raske (Child-Pugh'skoor rohkem kui 9) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei ole Rosazimib'i kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Rosazimib'i kasutamine on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Rass

Aasia päritolu patsientidel on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Aasia päritolu patsientidel on soovitatav algannus 5 mg rosuvastatiini. 40 mg/10 mg annus on nendele patsientidele vastunäidustatud.

### Geneetilised polümorfismid

Teada on kindlat tüüpi geneetilised polümorfismid, mis võivad viia rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlat tüüpi polümorfismid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini väiksemat ööpäevast annust.

### Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks

Soovitatav algannus patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks on 5 mg rosuvastatiini (vt lõik 4.4). 40 mg/10 mg annus on mõnele neist patsientidest vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sealhulgas rabdomüolüüsi) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

### Lapsed

Rosazimib'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Rosazimib'i ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

### Manustamisviis

Suukaudne.

## **4.3 Vastunäidustused**

Rosazimib on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- ägeda maksahaigusega patsientidele, sealhulgas teadmata põhjusega püsiva seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu ja seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusuga üle 3 korra normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) patsientidele;
- raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele;
- müopaatia patsientidele;
- samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele;
- raseduse ja imetamise ajal ning raseduda võivatele naistele, kes ei kasuta sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid.

Rosazimib 40/10 mg on vastunäidustatud patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Need tegurid on:

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min);
- hüpotüreoidism;
- pärilike lihashäirete varasem esinemine endal või perekonnas;
- varasem, mõne teise HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori või fibraadi kasutamisel tekkinud lihastoksilisus;
- alkoholi kuritarvitamine;
- olukorrad, kus võib tekkida ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine;
- Aasia päritolu patsiendid;
- fibraatide samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Toimed neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud

peamiselt tubulaarsed päritolu proteiinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Proteiinuuria ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on neerudega seotud rasketest kõrvaltoimetest teatamise sagedus suurem 40 mg annuse kasutamisel. Patsientidel, kelle ööpäevane annus on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

### Toimed skeletilihastele

Rosuvastatiini kõikide annuste ja eriti 20 mg-st suuremate annuste kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgiat, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi.

Esetimiibi turuletulekujärgselt on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik patsiente, kellel tekkis rabdomüolüüs, võtsid esetimiibiga samaaegselt statiini. Esetimiibi monoterapia puhul on rabdomüolüüsi esinenud siiski väga harva ning väga harva on seda esinenud ka esetimiibi lisamisel ravile toimeainetega, mis teadaolevalt suurendavad rabdomüolüüsi tekkeriski. Kui lihassümptomite põhjal kahtlustatakse müopaatiat või seda kinnitab kreatiinfosfokinaasi (KFK) tase, mis on üle 10 korra kõrgem normivahemiku ülemisest piirist, tuleb patsiendil kohe lõpetada esetimiibi, ükskõik millise statiini ja kõikide teiste samaaegselt kasutatavate ravimite manustamine. Kõiki patsiente, kes alustavad ravi Rosazimib'iga, tuleb teavitada müopaatia tekke ohust ning paluda neil kohe teatada igasugusest ebaselge põhjusega lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest (vt lõik 4.8).

### *Kreatiinkinaasi määramine*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (CK) vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, mille puhul võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul teha kinnitav analüüs. Kui ka kordusanalüüs kinnitab ravieelset taset CK > 5 korda ULN, ei tohi ravi alustada.

### *Enne ravi*

Rosazimib'i, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid, tuleb rosuvastatiini sisalduse tõttu ettevaatusega määrata müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriski eelsoodumusega patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihastoksilisus anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 aasta;
- olukorrad, kus võib tekkida ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist võrrelda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahet ning soovitatav on patsientide kliinilise seisundi jälgimine. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), 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 CK sisaldust. Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui CK sisaldus on ≤ 5 korda ULN). Lihassümptomite taandumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb Rosazimib'i või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik.

Väga harva on kirjeldatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (IMNM) juhte

statiinidega (sh rosuvastatiiniga) ravi ajal või pärast seda. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiinravi lõpetamisest hoolimata.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati väikesele arvule patsientidele koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos teatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole Rosazimib'i ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Rosazimib'i kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide taseme täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonidega seotud võimalike riskide vahekorda (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosazimib'i ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge raske seisund, mis võib viidata müopaatialle või soodustada rabdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire; või ravile allumatud krambid).

### Fusidiinhape

Rosazimib'i ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappe süsteemse ravimvormiga või 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu fusidiinhappega. Kui süsteemset ravi fusidiinhappega peetakse oluliseks, tuleb nendel patsientidel ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb soovitada võtta kohe arstiga ühendust, kui ilmnevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või –helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandolukordades, kus on vajalik pikemaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Rosazimib'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

### Toimed maksale

Nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid, tuleb Rosazimib'i ettevaatusega kasutada patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Kui seerumi transaminaaside aktiivsus on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb Rosazimib'i manustamine lõpetada või rosuvastatiini annust vähendada. Turuletulekujärgselt on maksaga seotud rasketest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus kõrgem 40 mg annuse kasutamisel.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Rosazimib'iga ravi alustamist ravida põhihaigust.

Kontrolliga koosmanustamise uuringutes, milles patsiendid võtsid esetimiibi koos statiiniga, täheldati järgnevat transaminaaside aktiivsuse tõusu ( $\geq 3$  X normi ülempiirist). Ravi alustamisel Rosazimib'iga tuleb teha maksafunktsiooni testid (vt lõik 4.8).

### Rass

Farmakokineetilised uuringud rosuvastatiiniga on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni Aasia päritolu patsientidel võrreldes valge rassi esindajatega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitoritega kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist.

Kaaluda tuleb nii rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest saadavat kasu proteaasi inhibiitoreid kasutavatel HIV patsientidel kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku suurenemist, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga või 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 statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral on erandjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Sümptomiteks võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi häired (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb katkestada ravi statiinidega.

#### Suhkurtõbi

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab veresuhkru taset ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib tekkida veresuhkru väärtuste tõus tasemeni, mille puhul tuleb rakendada diabeediravi. Selle riski kaalub aga üles statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine ning seetõttu ei tohi see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhu veresuhkru väärtused 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele ravijuhenditele.

Uuringus JUPITER oli diabeedi üldine teatatud esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kellel tühja kõhu veresuhkru väärtused olid vahemikus 5,6...6,9 mmol/l.

#### Fibraadid

Esetimiibi ohutus ja efektiivsus manustamisel koos fibraatidega ei ole tõestatud. Kui Rosazimib'i ja fenofibraati saaval patsiendil kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb katkestada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Antikoagulandid

Kui Rosazimib lisatakse ravile varfariini, mõne teise kumariini rühma antikoagulandi või fluindiooniga, tuleb vastavalt jälgida INR'i (*International Normalised Ratio*) (vt lõik 4.5).

#### Abiained

Rosazimib sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Rosazimib sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid

*Tsüklosporiin:* Rosazimib on vastunäidustatud samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga olid rosuvastatiini AUC väärtused keskmiselt seitse korda suuremad tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtustest (vt tabel 1). Samaaegne manustamine ei põhjustanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni muutusi.

Uuringus, kus osales kaheksa neerusiirdamise läbi teinud patsienti, kes said stabiilset tsüklosporiiniannust ja kelle kreatiini kliirens oli > 50 ml/min, suurendas esetimiibi 10 mg üksikannus kogu esetimiibi keskmist AUC-d 3,4 korda (2,3...7,9 korda), võrreldes terve kontrollgrupiga teisest uuringust (n=17), kus saadi ainult esetimiibi. Erinevas uuringus osalenud siirdatud neeruga patsiendil, kellel oli raske neerukahjustus ning kes sai tsüklosporiini ja mitmeid teisi ravimeid, suurenes kogu esetimiibi ekspositsioon võrreldes kontrollgrupiga, kus saadi ainult esetimiibi, 12 korda. Kaheperioodilises ristuva ülesehitusega uuringus 12 tervel inimesel, kes manustasid iga päev 20 mg esetimiibi 8 päeva jooksul koos tsüklosporiini 100 mg ühekordse annusega

7. päeval, suurenes tsüklosporiini AUC keskmiselt 15% (vahemik: vähenemine 10%...suurenemine 51%) võrreldes ainult 100 mg tsüklosporiini üksikannusega. Siirdatud neeruga patsientidel ei ole läbi viidud kontrollitud uuringut esetimiibi mõju kohta tsüklosporiini ekspositsioonile nende koosmanustamisel.

#### Samaaegset kasutamist ei soovitata

*Proteaasi inhibiitorid:* Kuigi täpne koostoime mehhanism on teadmata, võib samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine oluliselt suurendada rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmnas farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini tasakaaluseisundi AUC ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, mis põhineb rosuvastatiini ekspositsiooni oodataval tõusul (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Transportvalkude inhibiitorid:* Rosuvastatiin on teatud transportvalkude, sh maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 ja väljavoolu vahendava transporteri BCRP substraat. Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis on nende transportvalkude inhibiitorid, võib suurenedada rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ja risk müopaatia tekkeks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Fibraadid:* Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC kaks korda (vt lõik 4.4).

Koostoimeuuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata farmakokineetiliselt oluliste koostoimete teket fenofibraadiga, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmneda. Gemfibrosiili, fenofibraadi ja teiste fibraatide kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. 40 mg/10 mg annus on samaaegsel kasutamisel fibraatidega vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Patsiendid peavad ravi alustama 5 mg annusega.

Fenofibraati ja esetimiibi kasutavate patsientide puhul peavad arstid olema teadlikud sapikivitõve ja sapipõie haiguse võimalikust tekkeriskist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui esetimiibi ja fenofibraati saaval patsiendil kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb katkestada (vt lõik 4.8).

**Fenofibraadi või gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenes mõõdukalt esetimiibi üldkontsentratsioon (vastavalt ligikaudu 1,5 ja 1,7 korda). Esetimiibi ja teiste fibraatide koosmanustamist ei ole uuritud.**

Fibraadid võivad suurendada kolesterooli eritumist sappi, mis võib põhjustada sapikivitõbe. Loomkatsetes suurendas esetimiib mõnikord kolesterooli sisaldust sapis, aga mitte kõikide liikide puhul (vt lõik 5.3). Esetimiibi terapeutilise kasutamise korral ei saa välistada sapikivide tekke võimalust.

*Fusidiinhape:* Süsteemselt manustatava fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel võib suurenedada müopaatia, sh rabdomüolüüsi, tekkerisk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on seni teadmata. Sellist kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned letaalselt lõppenud juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb ravi rosuvastatiiniga katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks (vt lõik 4.4).

#### Muud koostoimed

*Antatsiidid:* Samaaegne antatsiidi manustamine vähendas esetimiibi imendumise kiirust, kuid ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust. Esetimiibi aeglustunud imendumist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

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

*Antikoagulandid:* Kaheteistkümne terve täiskasvanud mehega läbi viidud uuringus ei olnud esetimiibi (10 mg üks kord ööpäevas) samaaegsel manustamisel olulist mõju varfariini biosaadavusele ja protrombiinajale. Turuletulekujärgselt on siiski teatatud suurenenud INR'ist patsientidel, kellel lisati esetimiib ravile varfariini või fluindiooniga. Kui esetimiib lisatakse ravile varfariini, mõne teise kumariini rühma antikoagulandi või fluindiooniga, tuleb vastavalt jälgida INR'i (vt lõik 4.4).

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

*Erütromütsiin:* Rosuvastatiini ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja  $C_{max}$  30%. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

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

Prekliinilistes uuringutes on näidatud, et esetimiib ei indutseeri tsütokroom P450 ravimite metabolismis osalevaid ensüüme. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud esetimiibi ja ravimite vahel, mida teadaolevalt metaboliseerivad tsütokroomid P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 või N-atsetüültransferaas.

*Kolestüramiin:* Samaaegne kolestüramiini manustamine vähendas kogu esetimiibi (esetimiib pluss esetimiibglükuroniid) keskmist kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ligikaudu 55%. Esetimiibi lisamisel kolestüramiinile võib selle koostoime tõttu madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli langus olla oodatust väiksem (vt lõik 4.2).

*Digoksiin:* Koostoimete uuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt oluliste koostoimete teket digoksiiniga.

*Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid/hormoonasendusravi:* Rosuvastatiini kasutamisel koos suukaudse rasestumisvastase preparaadiga suurenes etüüülöstradiooli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu ei saa välistada sarnast toimet. Samas on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

*Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1):* Kui rosuvastatiini on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasma kontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat ilma teiste



ravimite mõjuta, näiteks 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75...200 mg kaks 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 ↑
Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8-kordne ↑
Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,8-kordne ↑
Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7-kordne ↑
Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	2,6-kordne ↑
Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3-kordne ↑
Glekapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreeli 300 mg küllastusannus, millele järgneb 75 mg manustamine 24 tunni möödudes	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg kaks 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 ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas	Andmed puuduvad	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampitsiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔

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

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	20% ↓
Baikaliin 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

\*x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamisel ja ainult rosuvastatiini manustamisel saadud vastavate väärtuste vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des, näitavad protsentuaalset erinevust rosuvastatiini monoterapia puhul saadud vastavast väärtusest.

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

\*\*Mõned koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei avaldanud esetimiib koosmanustamisel toimet dapsooni, dekstrometorfaani, digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestreel), glipisiidi, tolbutamiidi või midasolaami farmakokineetikale. Koos esetimiibiga manustatud tsimetidiin ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust.

*Lapsed:* Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete esinemise kohta lastel ei ole andmeid.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rosazimib on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Rasedus

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arengu hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegsest kasutamisest saadava võimaliku kasu. Loomkatsetest saadud andmeid reproduktsoonitoksilisuse kohta on piiratud hulgal (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Esetimiibi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Esetimiibi monoterapia loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

##### Imetamine

Rosazimib'i ei tohi imetamise ajal kasutada. Rosuvastatiin eritub rottide piima. Andmed rosuvastatiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad (vt lõik 4.3).

Uuringud rottidel on näidanud, et esetimiib eritub emaslooma piima. Ei ole teada, kas esetimiib eritub inimestel rinnapiima.

##### Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed esetimiibi toime kohta inimese fertiilsusele. Esetimiibil puudus toime isaste või emaste rottide fertiilsusele; ahvidel ja koertel ilmnis rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel testikulaarne toksilisus (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid rosuvastatiini või esetimiibi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Sõidukijuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võib esineda peeringlust.

## 4.8 Kõrvaltoimed

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- 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)

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Rosuvastatiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja mööduvad. Kontrolliga kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu osalemise vähem kui 4% rosuvastatiiniga ravitud patsientidest.

Rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil põhineb kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste andmetel. Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati esetimiibiga ravitud patsientidel (N = 2396) suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul (N = 1159) või esetimiibi ja statiini koosmanustamisel (N = 11 308) suurema esinemissagedusega kui ainult statiini kasutamisel (N = 9361). Andmed turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta saadi teadetest, kus esetimiibi manustati üksi või koos statiiniga.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 2. Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest saadud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Rosuvastatiin	Esetimiib
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Trombotsütopeenia	Harv	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem	Harv	-
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh lööve, urtikaaria ja anafülaksia	-	Teadmata
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Diabeet <sup>1</sup>	Sage	-
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu vähenemine	-	Aeg-ajalt
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Depressioon	Teadmata	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Sage	Sage
	Pearinglus	Sage	Teadmata
	Polüneuropaatia	Väga harv	-
	Mälukaotus	Väga Harv	-
	Perifeerne neuropaatia	Teadmata	-
	Unehäired (unetus, hirmuunenäod)	Teadmata	-
	Paresteesia	-	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Õhetus, hüpertensioon	-	Aeg-ajalt
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Kõha	Teadmata	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Teadmata	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus	Sage	Teadmata
	Iiveldus	Sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Pankreatiit	Harv	Teadmata
	Kõhulahtisus	Teadmata	Sage
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt
	Gastriit	-	Aeg-ajalt
	Kõhupuhitus	-	Sage
	Düspepsia, gastroösofageaalne	-	Aeg-ajalt

	reflukshaigus		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Harv	-
	Ikterus	Väga harv	-
	Hepatiit	Väga harv	Teadmata
	Kolelitiaas	-	Teadmata
	Koletsüstiit	-	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata	-
	Multiformne erüteem	-	Teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lihavalu	Sage	Sage
	Müopaatia (sh müosiit)	Harv	Teadmata
	Rabdomüolüüs	Harv	Teadmata
	Liigesvalu	Väga harv	Aeg-ajalt
	Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia	Teadmata	-
	Kõõluskahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga	Teadmata	-
	Seljavalu	-	Aeg-ajalt
	Lihasnõrkus	-	Aeg-ajalt
	Valu jäsemetes	-	Aeg-ajalt
	Lihaskrambid, valu kaelas	-	Aeg-ajalt
	Luupusesarnane sündroom	Harv	-
	Liharebend	Harv	-
	<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Hematuuria	Väga harv
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Günekomastia	Väga harv	-
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt
	Tursed	Teadmata	-
	Perifeerne turse	-	Aeg-ajalt
	Väsimus	-	Sage
	Rindkerevalu, valu	-	Aeg-ajalt
<i>Uuringud</i>	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine	-	Sage
	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine veres, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates	-	Aeg-ajalt

<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu veresuhkru väärtus  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, hüpertensiooni anamnees) olemasolust või puudumisest.

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

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Toimed neerudele:* Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgusisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil ajal alla 1%-l patsientidest ja 40 mg kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. 20 mg annuse kasutamisel sagesel määral nihe negatiivsest leiuks positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete ülevaade

ei ole tuvastanud põhjuslikku seost proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel.

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

*Toimed skeletilihastele:* Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti 20 mg ületavate annuste kasutamisel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgiat, müopaatiat (sealhulgas müosiiti) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres, mis enamasti oli kerge, asümptomaatiline ja mööduv. Ravi tuleb katkestada, kui CK sisaldus on oluliselt suurenenud (üle 5 x normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

*Toimed maksale:* Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on väikesel arvil rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte on olnud 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).

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

#### Laboratoorsete analüüside väärtused

Monoteraapia kliinilistes uuringutes oli seerumi transaminaaside (järjestikused ALAT ja/või ASAT väärtused  $\geq 3$  korda üle normväärtuse ülemise piiri) kliiniliselt olulise tõusu esinemine esetimiibi (0,5%) ja platseebo (0,3%) korral sarnane. Ravimite koosmanustamise uuringutes oli esinemissagedus esetimiibi ja statiini koos kasutataval patsientidel 1,3% ning ainult statiiniga ravitud patsientidel 0,4%. Need tõusud olid üldiselt asümptomaatilised, ei olnud seotud sapipaisuga ning pärast ravi katkestamist või ravi jätkamist taandus algtasemele (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes teatati CPKst, mis oli  $> 10$  korda üle normväärtuse ülemise piiri, neljal patsiendil 1674-st (0,2%), kes said ainult esetimiibi vs. ühe patsiendiga 786-st (0,1%), kes said platseebot ja ühe patsiendiga 917-st (0,1%), kes said esetimiibi koos statiiniga vs. nelja patsiendiga 929-st (0,4%), kes said ainult statiini. Esetimiibiga ei seostatud liigset müopaatia või rabdomüolüüsi esinemist võrreldes vastavate kontrollrühmadega (platseeboga või ainult statiiniga) (vt lõik 4.4.).

#### 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.

Uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku või mitteperekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed (vanuses 6 kuni 10 aastat) ( $n = 138$ ), täheldati ALATi ja/või ASATi aktiivsuse suurenemist ( $\geq 3$  korda üle normvahemiku ülemise piiri järjestikuste mõõtmiste puhul) 1,1%-l (1 patsient) esetimiibi saanud patsientidest ja 0%-l platseeborühmas. Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemist ( $\geq 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri) ei täheldatud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ja sümptomaatilist ravi.

### Rosuvastatiin

Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi. Hemodialüüsist ei ole tõenäoliselt kasu.

### Esetimiib

Kliinilistes uuringutes, kus manustati esetimiibi 50 mg ööpäevas 15 tervele isikule kuni 14 päeva või 40 mg ööpäevas 18-le primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendile kuni 56 päeva, oli esetimiib üldiselt hästi talutav. Loomkatsetes ei täheldatud toksilisust pärast esetimiibi ühekordsete suukaudsete annuste 5000 mg/kg manustamist rottidele ja hiirtele ning 3000 mg/kg manustamist koertele.

On teatatud vähestest esetimiibi üleannustamise juhtudest. Enamikku neist ei ole seostatud kõrvaltoimetega. Teatatud kõrvaltoimed ei ole olnud tõsised.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained; HMG CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid teiste vere lipiidisisaldust muutvate ainetega, ATC-kood: C10BA06.

### Rosuvastatiin

#### Toimemehhanism

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

Rosuvastatiini toimel suureneb maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arv, mille tulemusena suureneb maksa jõudva LDL-i hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL-i 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 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

**Tabel 3. Annusest sõltuv toime primaarse hüperkolesteroleemiaga (IIa ja IIb tüüp) 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

Ravitoime 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 diabeedihaiged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsetel 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*, 1998) 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 ööpäevase annuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnõõridele 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...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

### Esetimiib

#### Toimemehhanism

Esetimiib on uude klassi kuuluv lipiidide sisaldust langetav ravim, mis selektiivselt pärssib kolesterooli ja sarnaste taimsete steroolide imendumist soolest. Esetimiib on suukaudsel manustamisel aktiivne ning sellel on teistest kolesteroolisisaldust vähendavatest ühenditest (nt statiinid, sapphapete sekvestrandid [resiinid], fibraadid ja taimsed stanoolid) erinev toimemehhanism. Esetimiibi sihtmärk molekuli tasandil on sterooli transporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), mille tõttu soolest seotakse kolesterool ja fütosteroolid.

Esetimiib lokaliseerub peensoole hattudele ja pärssib kolesterooli imendumist, mille tulemusena väheneb soole kolesterooli transport maksa. Statiinid vähendavad kolesterooli sünteesi maksas ja nende kahe erineva mehhanismi tulemusena saavutatakse täiendav kolesteroolitaseme langus. Kahenädalases kliinilises uuringus 18 hüperkolesteroleemiaga patsiendil pärssis esetimiib soole kolesterooli imendumist 54%, võrreldes platseeboga.

#### Farmakodünaamilised toimed

Esetimiibi selektiivsuse määramiseks kolesterooli imendumise vähendamisel on teostatud mitmeid prekliinilisi uuringuid. Esetimiib pärssis [14C]-kolesterooli imendumist, mõjutamata triglütseriidide, rasvhapete, sapphapete, progesterooni, etüüülöstradioli või rasvlahustuvate A- ja D-vitamiinide imendumist.

Epidemioloogilised uuringud on tõestanud, et kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse haigestumus ja suremus sõltuvad otseselt üldkolesterooli ja LDL-C tasemest ning pöörvõrdeliselt HDL-C tasemest.

Esetimiibi manustamine koos statiiniga on efektiivne kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähendamisel südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsientidel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes langetas kas monoterapiana või koos statiiniga manustatud esetimiib hüperkolesteroleemiaga patsientidel märkimisväärselt üldkolesterooli (ÜK), madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli (LDL-C), apolipoproteiin B (Apo B) ja triglütseriidide (TG) sisaldust veres ning tõstis suure tihedusega lipoproteiin kolesterooli (HDL-C) sisaldust.

#### Primaarne hüperkolesteroleemia

Topeltpimedas platseebokontrolliga 8-nädalases uuringus, kus osales 769 hüperkolesteroleemiaga

patsienti, kes juba said monoterapiiana statiini, kuid kelle LDL-C ei olnud saavutanud rahvusvaheliselt aktsepteeritud sihtväärtust (2,6...4,1 mmol/l [100...160 mg/dl] sõltuvalt algväärtusest) vastavalt programmile *National Cholesterol Education Program* (NCEP), randomiseeriti saama esetimiibi 10 mg või platseebot lisaks juba käimasolevale statiinravile.

Statiinravi saanud patsientide seas, kes algselt ei olnud saavutanud LDL-C sihtväärtust (~82%), saavutas uuringu lõpus sihtväärtuse oluliselt enam haigeid nende hulgast, kes randomiseeriti esetimiibi gruppi, võrreldes platseebot saanutega (vastavalt 72% ja 19%). LDL-C langus oli märkimisväärselt erinev (25% ja 4% vastavalt esetimiib vs platseebo). Lisaks sellele vähendas käimasolevale statiinravile lisatud esetimiib platseeboga võrreldes tunduvalt ÜK, Apo B, TG ning tõstis HDL-C väärtusi. Statiinravile lisatud esetimiib või platseebo vähendas C-reaktiivse valgu väärtusi keskmiselt vastavalt 10% või 0% algväärtusest.

Kahes topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus 1719-l primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendil vähendas esetimiib annuses 10 mg platseeboga võrreldes märkimisväärselt ÜK (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) ja TG (8%) ning tõstis HDL-C (3%) väärtusi. Lisaks ei olnud esetimiibil toimet rasvlahustuvate A-, D- ja E-vitamiinide plasmakontsentratsioonidele ega protrombiinajale ning sarnaselt teistele lipiidide sisaldust vähendavatele ravimitele ei kahjustanud neerupealiste steroidhormoonide produktsiooni.

## Rosuvastatiin/esetimiib

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Primaarne hüperkolesteroleemia*

6-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas paralleelrühmadega kliinilises uuringus hinnati esetimiibi (10 mg) ohutust ja efektiivsust selle lisamisel stabiilsele rosuvastatiinravile võrreldes rosuvastatiini annuse suuremaks tiitrimisega 5-lt 10 mg-le või 10-lt 20 mg-le (n = 440). Koondandmed näitasid, et esetimiibi lisamine rosuvastatiini stabiilsele 5 mg või 10 mg annusele vähendas LDL-kolesterooli taset 21%. Samas rosuvastatiini annuse kahekordistamine 10 mg-ni või 20 mg-ni vähendas LDL-kolesterooli taset 5,7% (rühmadevaheline erinevus 15,2%, p < 0,001). Eraldi vähendas esetimiib koos 5 mg rosuvastatiiniga LDL-kolesterooli rohkem kui 10 mg rosuvastatiini (12,3% vahe, p < 0,001), ning esetimiib koos 10 mg rosuvastatiiniga vähendas LDL-kolesteroolitaset rohkem kui 20 mg rosuvastatiini (17,5% vahe, p < 0,001).

6-nädalane randomiseeritud uuring kavandati 40 mg rosuvastatiini monoterapiaga või 10 mg esetimiibiga koosmanustamise efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks patsientidel, kellel oli suurenenud südamepõrgarteritõve risk (n = 469). ATP III LDL-kolesteroolitaseme osas (< 100 mg/dl, 94,0% vs 79,1%, p < 0,001) ning valikulise LDL-kolesteroolitaseme (<70 mg/dl) osas väga kõrge riskiga patsientidel (79,6% vs 35,0%, p < 0,001) saavutas eesmärgi oluliselt rohkem rosuvastatiini/esetimiibi kasutanud patsiente kui ainult rosuvastatiini kasutanud patsiente. Rosuvastatiini/esetimiibi kombinatsioon vähendas LDL-kolesterooli oluliselt rohkem kui rosuvastatiin (-69,8% vs -57,1%, p < 0,001). Muud lipiidide/lipoproteiini profiili komponendid olid samuti oluliselt (p < 0,001) paranenud rosuvastatiini/esetimiibiga.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rosazimib'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõrge riskiga kolesteroolitaseme raviks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Rosuvastatiin

#### Imendumine

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



### Jaotumine

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus on kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis isoensüüm CYP2C9, kusjuures isoensüümidel 2C14, 3A4 ja 2D6 oli vähemoluline osa. Peamised tuvastatud 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 rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) roojaga, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatu kujul eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene. Geomeetriline keskmine plasmakliirens on ligikaudu 50 liitrit/tunnis (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, jõuab rosuvastatiin maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi korduval manustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

### **Patsientide erirühmad:**

#### *Vanus ja sugu*

Vanusel või sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Rosuvastatiini farmakokineetika perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanud vabatahtlikele täheldatuga (vt lõik „Lapsed“ allpool).

#### *Rass*

Farmakokineetika uuringud näitavad rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$  mediaanväärtuste ligikaudu kahekordset suurenemist Aasia päritolu isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes valge rassi esindajatega. Aasia-India päritolu isikutel on AUC ja  $C_{max}$  mediaanväärtused ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetika erinevusi valge rassi ja mustanahaliste vahel.

#### *Neerukahjustus*

Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei olnud kergel kuni mõõdukal neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile plasmas. 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 saavatel patsientidel ületas rosuvastatiini püsiseisundi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

#### *Maksakahjustus*

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei ilmnenud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist patsientidel Child- Pugh' skooriga 7 või alla selle. Seevastu kahel isikul Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Puudub rosuvastatiini kasutamise

kogemus patsientidel Child-Pugh' skooriga üle 9.

#### *Geneetilised polümorfismid*

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasma kontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasma kontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. See spetsiifiline genotüüp ei ole kliinilises praktikas kindlaks tehtud, kuid patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

#### *Lapsed*

Kaks rosuvastatiini (manustatud tablettidena) farmakokineetilist uuringut heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10...17 aastaste või 6...17 aastaste lastega (kokku 214 patsienti) näitasid, et lastel on rosuvastatiini plasmakontsentratsioon võrreldav või madalam kui täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioon. Rosuvastatiini plasmakontsentratsioon oli ennustatav, arvestades annust ja aega 2-aastase perioodi vältel.

#### Esetimiib

##### *Imendumine*

Suukaudse manustamise järgselt imendub esetimiib kiiresti ja konjugeeritakse ulatuslikult farmakoloogiliselt aktiivseks fenoolglükuroniidiks (esetimiibglükuroniid). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub esetimiibglükuroniidil 1...2 tunni jooksul ja esetimiibil 4...12 tunni jooksul. Esetimiibi absoluutset biosaadavust ei saa määrata, kuna aine ei ole lahustatav süstelahustele sobivas vesikeskkonnas. Ravimi suukaudne manustamine samaaegselt toiduga (rasvane või rasvavaene toit) ei mõjuta esetimiibi biosaadavust manustatuna esetimiib 10 mg tablettidena. Esetimiibi võib manustada koos toiduga või ilma.

##### *Jaotumine*

Esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi seonduvus inimese plasmavalkudega on vastavalt 99,7% ja 88...92%.

##### *Biotransformatsioon*

Esetimiib metaboliseerub primaarselt peensooles ja maksas glükuroniidi konjugatsiooni teel (II faasi reaktsioon) ning järgnevalt eritub sapiga. Minimaalset oksüdatiivset metabolismi (I faasi reaktsioon) on täheldatud kõigil uuritud liikidel. Esetimiib ja esetimiibglükuroniid on peamised plasmast leitavad ravimist pärinevad ühendid, moodustades vastavalt 10...20% ja 80...90% kogu ravimist plasmas. Nii esetimiibi kui ka esetimiibglükuroniidi eliminatsioon plasmast on aeglane olulise enterohepaatilise retsirkulatsiooni teel. Esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi.

##### *Eritumine*

Pärast  $^{14}C$ -esetimiibi (20 mg) suukaudset manustamist inimestele leiti, et kogu esetimiib moodustas ligikaudu 93% kogu radioaktiivsusest plasmas. Ligikaudu 78% ja 11% manustatud radioaktiivsusest leiti üle 10 päeva kestnud kogumisperioodil vastavalt roojas ja uriinis. 48 tunni möödudes ei olnud vereplasmas võimalik radioaktiivsust määrata.

#### **Patsientide erirühmad:**

##### *Lapsed*

Esetimiibi farmakokineetika on lastel alates 6 aasta vanusest sarnane täiskasvanutega. Farmakokineetilised andmed laste (<6-aastased) kohta puuduvad. Kliiniline kogemus laste ja noorukitega on saadud HoPH, HePH või sitosteroleemiaga patsientidega.

##### *Eakad*

Esetimiibi üldkontsentratsioon plasmas on vanematel (üle 65-aastastel) 2 korda suurem kui noorematel täiskasvanutel (18...45-aastastel). Esetimiibiga ravitud vanemate ja nooremate patsientide seas on

LDL-C vähenemine ja ohutusprofiil sarnased. Seetõttu ei ole eakatel vaja annust muuta.

#### *Maksakahjustus*

Võrreldes tervete inimestega suurenes kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...6) patsientidel pärast ühekordset esetimiibi 10 mg annuse manustamist kogu esetimiibi keskmine AUC 1,7 korda. 14-päevases korduvate annustega (10 mg ööpäevas) uuringus mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9) suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC võrreldes tervetega 1. ja 14. päeval ligikaudu 4 korda. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kuna mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor >9) tekkiva esetimiibi ekspositsiooni suurenemise toime ei ole teada, ei ole esetimiibi kasutamine nendel patsientidel soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Võrreldes tervetega (n=9) suurenes raske neeruhaigusega patsientidel (n=8; keskmine kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pärast esetimiibi 10 mg üksikannust kogu esetimiibi keskmine AUC ligikaudu 1,5 korda. Seda tulemust ei peeta kliiniliselt oluliseks. Neerukahjustusega patsiendid ei vaja annuse kohandamist.

Ühel selle uuringu patsiendil (siirdatud neeruga, keda raviti paljude ravimitega, sealhulgas tsüklosporiiniga) oli kogu esetimiibi ekspositsioon 12 korda suurem.

#### *Sugu*

Esetimiibi üldkontsentratsioon on naistel veidi kõrgem (ligikaudu 20%) kui meestel. LDL-C vähenemine ning ravimi ohutusprofiil on esetimiibiga ravitud meestel ja naistel võrreldavad. Seetõttu ei ole soost tulenevalt ravimi annuse kohandamine vajalik.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Rosuvastatiin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime kohta hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmnesid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiini farmakoloogilisest toimest tingitud patohistoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral koos toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnes ahvidel ja koertel rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisena. Neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale ning ületas mitmeid kordi terapeutiliste annuste manustamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi.

#### Esetimiib

Esetimiibi korduvtoksilisuse loomkatsetes ei ole leitud sihtorganeid toksilistele toimetele. Koertel, keda raviti nelja nädala jooksul esetimiibiga ( $\geq 0,03$  mg/kg/ööpäevas) suurenes kolesterooli sisaldus sapis faktorilt 2,5 3,5-ni. Samas ei täheldatud üheaastases uuringus koertel, keda raviti annustega kuni 300 mg/kg ööpäevas, sapikivitõve või teiste maksa ja sapiteede häirete esinemissageduse suurenemist. Nende andmete tähtsus inimesele ei ole teada. Esetimiibi terapeutilise kasutamise korral ei saa välistada sapikivide tekke võimalust.

Esetimiibi ja statiinide koosmanustamise uuringutes täheldati peamiselt statiinidele omaseid toksilisi toimeid. Mõned toksilised toimed olid rohkem väljendunud kui ravi korral ainult statiinidega. Selle põhjuseks peetakse koosmanustamisel esinevaid farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid. Selliseid koostoimeid kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Müopaatiat esines rottidel üksnes pärast ravi annustega, mis olid inimese terapeutilisest annusest mitmeid kordi suuremad (statiinide AUC väärtustest ligikaudu 20 korda suuremad ja aktiivsete metaboliitide AUC väärtustest 500...2000 korda suuremad).

Esetimiibi *in vivo* ja *in vitro* uuringutes monoterapiaplane või koos statiinidega genotoksilist toimet ei täheldatud. Esetimiibi kartsinogeensuse pikaajalised uuringud olid negatiivsed.

Esetimiibil ei olnud toimet isaste ega emaste rottide viljakusele ega leitud ka teratogeenset toimet rottidele ega küülikutele, samuti puudus mõju pre- või postnataalsele arengule. Korduvas annuses 1000 mg/kg ööpäevas läbis esetimiib tiinetel rottidel ja küülikutel platsentaarbarjääri. Esetimiibi ja statiinide koosmanustamine ei olnud rottidele teratogeenne. Tiinetel küülikutel esines mõnel juhul skeleti deformatsioone (torakaal- ja sabalülide kahjustus, sabalülide vähenenud arv). Esetimiibi ja lovastatiini koosmanustamisel esines embrüo surma.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Laktoos

Mannitool (E421)

Krospovidoon tüüp A

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat (E470b)

Povidoon K30

Naatriumlaurylsulfaat (E487)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

#### Tableti kate

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

Kollane raudoksiid (E172) – ainult 10 mg/10 mg ja 15 mg/10 mg tablettides

Punane raudoksiid (E172) - ainult 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 40 mg/10 mg tablettides

Must raudoksiid (E172) - ainult 40 mg/10 mg tablettides

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

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

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg/10 mg: 976618  
10 mg/10 mg: 976718  
15 mg/10 mg: 976818  
20 mg/10 mg: 976918  
40 mg/10 mg: 977018

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020