

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA
TAOTLEJATE / MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidjad / Taotlejad</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austria	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Belgia	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Prantsusmaa	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Kreeka	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidjad / Taotlejad</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Greece				
Island	AstraZeneca S A Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Iirimaa	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Itaalia	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Luksemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium Belgia	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Madalmaad	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidjad / Taotlejad</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugal				
Rootsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Sweden	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne
Ühendkuningriik	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tablett	Peroraalne

LISA II

EUROOPA RAVIMIHINDAMISAMETI (EMA) POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

CRESTOR 5 mg TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE (vt I lisa)

Rosuvastatiini (Crestor) 10 mg kasutamiseks vastuvõetava riski ja kasulikkuse suhtega alg- ja säilitusannusena on praegu antud luba enamikus liikmesriikides. Uuendatud andmed kliiniliste uuringute kohta ega müügijärgsed andmed ei anna alust seda hinnangut muuta ega soovitada teha konkreetseid muudatusi selle annusetaseme määramise teabes.

Rosuvastatiin 5 mg ja 10 mg erinevus lipiidisisalduse vähendamise efektiivsuses vastab statiini puhul eeldatavale, s.t annuse kahekordistamisel 5 mg-lt 10 mg-le (kas algannuse või kõrgemaks tiitrimise kaudu) on LDL-C keskmine kasvav vähenemine 6%, keskmiselt 41%-lt 47%-le. Hinnang selle kasvava vähenemise asjakohasusele on kompleksne ja selles tuleb arvestada kõiki selle ainete klassiga tehtud uuringute tulemusi. See kajastub õpetatud seltside poolt avaldatud ravijuhistes. Kättesaadavad andmed ei võimalda teha järeldust üldise läve kohta, mille ületamisel on LDL-C edasine vähendamine asjatu. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee on teiste sellesse klassi kuuluvate ravimite puhul LDL-C >45% vähendamise vajaduse potentsiaalset asjakohasust ning vajadust seda individuaalse algannuse valimisel arvesse võtta juba tunnistanud.

Rosuvastatiin 5 mg-ga on üldiselt vähem kogemusi kui 10 mg-ga, kuid kättesaadavad kliiniliste uuringute andmed ja müügijärgsed andmed ei toeta 5 mg annuse asjakohast eelist ohutuse aspektist rühma tasandil võrreldes 10 mg annusega. Andmed ei tõenda rosuvastatiini annuse järsemat suhet kõrvaltoimetega (müopaatia, hepatotoksilisus) võrreldes teiste statiinidega. Ei peeta vajalikuks nõuda üldiselt suuremat rosuvastatiini (20 mg üldisel sihtpopulatsioonis, 40 mg valitud patsientidel) alg- ja maksimumannuse vahelist suhet, kui on nõutud teiste statiinide puhul, mille kohta inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee on hinnangu andnud (simvastatiin, pravastatiin). Algannuse valimisel tuleb pigem võtta arvesse konkreetse patsiendi potentsiaalseid ohutuseprobleeme, näiteks tundlikkust kõrvaltoimete suhtes ja farmakokineetilisi kaalutlusi.

Kokkuvõttes on Crestor 5 või Crestor 10 mg kasutamisel alternatiivsete algannustena kasulikkuse ja riski suhe soodne. Konkreetse patsiendi algannuse valimisel tuleb võtta arvesse ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud efektiivsuse ja ohutuse aspekte.

ALUS RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISEKS

Kuna on leitud, et

- ⇒ Crestor 10 mg päevane annus kutsus esile LDL-C suurema vähenemise kui 5 mg
- ⇒ rosuvastatiin 5 mg ja 10 mg ohutuse ja taluvuse vahel ei ilmne müügijärgsete ega kiiniliste uuringute andmete põhjal olulist erinevust,

on Crestor 5 mg või Crestor 10 mg kasulikkuse ja riski suhe soodne nende kasutamisel alternatiivsete algannustena. Konkreetse patsiendi algannuse valimisel tuleb võtta arvesse ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud efektiivsuse ja ohutuse aspekte.

LISA III
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Crestor, 5 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg rosuvastatiini kaltsiumi soolana.

INN. *Rosuvastatinum*

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

5 mg kaetud tablett - ümmargune, kollast värvi, tableti ühel küljel kirje “ZD4522” ja “5”, teine külj sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Crestor on näidustatud:

- Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) ravi lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja kehalises aktiivsuses ei anna piisavaid tulemusi.

- Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi lisaks dieedile ja muudele vere lipiidisisaldust vähendavatele meetmetele või kui nimetatud meetmeid ei saa rakendada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Crestori soovitatav suukaudne algannus on 5 või 10 mg üks kord päevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit (статиini). Algannust valides tuleks arvesse võtta iga patsiendi kolesterooli taset ja patsiendi võimalikku kardiovaskulaarset riski ning potentsiaalset riski kõrvalnähtude tekkeks. Vajadusel võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annuse võrra. (vt lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused). Kuna kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes madalamate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8 Kõrvaltoimed), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg-ni pärast täiendavat 4-nädalast ravi vaid patsientidel, kellel esineb kõrge kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellel annusest 20 mg ei piisa ravieesmärgi saavutamiseks. Sellisel juhul on vajalik patsientide jälgimine võimalike kõrvaltoimete varajaseks avastamiseks (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). 40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine eriarsti poolt.

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

Kasutamine lastel.

Crestori ohutus ja efektiivsus lastel ei ole välja selgitatud. Kogemused lastel (vanuses 8 aastat ja enam) piirduvad väikese arvu homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidega, seetõttu ravi lastel ei soovitata.

Kasutamine eakatel.

Patsiendid, kes on vanemad kui 70 aastat, peaksid alustama ravi algannusega 5 mg. Teisi soovitusi annuse korrigeerimiseks sõltuvalt vanusest ei ole.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele rakendatakse tavalist annustevahemikku. Mõõduka neerukahjustusega patsientide soovituslik algannus on 5 mg (kreatiniini kliirens <60 ml/min). 40 mg annus on vastunäidustatud mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Tõsise neerukahjustusega patsientidel on Crestori mistahes annuse kasutamine vastunäidustatud. (Vt lõik 4.3 Vastunäidustused ja lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused).

Annustamine maksakahjustusega patsientidele.

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

Rass:

Ravimi süsteemse biosaadavuse tõusu on täheldatud jaapani ja hiina päritoluga patsientidel (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel ja lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Antud patsiendid peaksid alustama ravi algannusega 5 mg. 40 mg annus on vastunäidustatud jaapani ja hiina päritoluga patsientidele (vt lõik 4.3 Vastunäidustused).

Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus lihaspatoloogia tekkeks.

Patsientidele, kellel on eelsoodumus lihaspatoloogia tekkeks, on soovituslik algannus 5 mg (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). 40 mg annus on vastunäidustatud mõningatele antud grupi patsientidele (vt lõik 4.3 Vastunäidustused).

4.3 Vastunäidustused

Crestor on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus rosuvasatiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne maksahaigus, k.a seletamatu püsiv seerumi transaminaaside vähenemine tõus ning transaminaaside tõus üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne tsüklosporiinravi.

Crestor on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

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

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min)
- hüpötüreoidism
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis
- alkoholsõltuvus
- ravimi plasmakontsentratsiooni tõstvad tegurid
- jaapani ja hiina päritoluga patsiendid
- samaaegne fibraatide kasutamine

(vt lõike 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel, 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed ja 5.2 Farmakokineetilised omadused).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele.

Crestori suuremate annuste (elkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Enamikel juhtudel on tegemist mööduva nähtusega, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8 Kõrvaltoimed). Patsientidel, kelle ööpäevaseks annuseks on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Toime skeletilihastele.

Crestori kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg.

Kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse määramine vereseerumis.

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

Enne ravi alustamist Crestoriga.

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

- neerukahjustus,
- hüpötüreoidism,
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis,
- HMG CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis,
- alkoholsõltuvus,
- vanus üle 70 eluaasta,
- olukorrad, kus võib ilmned ravimi plasmakontsentratsiooni tõus (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused).
- samaaegne fibraatide kasutamine.

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

Crestoriga läbiviidava ravi ajal.

Patsiendid peaksid arsti koheselt teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil tuleks määrata CK aktiivsus veres. Ravi Crestoriga tuleks katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (>5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on tugevad või põhjustavad igapäevaseid vaevusi (isegi kui CK <5 korra üle normi ülemise piiri). Nähtude kadumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb Crestori või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige madalamas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega.

Kaebusteta patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Crestoriga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnunud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos tsüklosporiini, fibraatide, sh gemfibrosiiliga, nikotiinhappe, asooli tüüpi fungitsiidide ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb oht müopaatia tekkeks, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Crestori kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt võrrelda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadavat kasu ja selliste kombinatsioonide võimalikke kõrvaltoimeid. Samaaegselt fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud rosuvastatiini

manustamine annuses 40 mg. (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed ja lõik 4.8 Kõrvaltoimed).

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

Toime maksale.

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

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleks enne Crestori kasutamise alustamist allutada põhihaigus ravile.

Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud biosaadavuse tõusu jaapani ja hiina päritoluga patsientidel võrreldes kaukaasia päritoluga patsientidega (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis ja lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsüklosporiin: Crestori koosmanustamisel tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala ligi 7 korda võrreldes tervetel vabatahtlikel sama annuse manustamisel saavutatud tulemusega (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis). Crestori koosmanustamine tsüklosporiiniga ei põhjustanud olulisi muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

Vitamiin K antagonistid: Vitamiin K antagonistide (nt varfariini) kasutavatel patsientidel võib Crestori, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR (International Normalised Ratio)-väärtuste tõus. Ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR väärtuste jälgimine kliiniliselt otstarbeka perioodi vältel.

Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid: Crestori ja gemfibrosiili samaaegse manustamise tulemusel tõusis rosuvastatiini C_{max} ja AUC 2 korda (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). 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 (> või ekv 1 g/ööpäevas) manustatud niatsiini (e nikotiinhappe) kasutamisel samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega tõuseb müopaatia tekkeoht. Selle tõenäoliseks põhjuseks on nimetatud ravimite võime põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.3 Vastunäidustused ja lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Antud patsiendid peaksid alustama ravi algannusega 5 mg.

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

Erütromütsiin: Crestori koosmanustamisel erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala $AUC_{(0-1)}$ 20% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon

(C_{max}) 30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini poolt põhjustatud soolemotorika elavnemine.

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

Crestori ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu võib eeldada samasugust toimet. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samaaegselt kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid: Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole põhjust eeldada digoksiiniga koosmanustamisel kliiniliselt oluliste koostoimete teket. **Tsütokroom P450 ensüümid:** *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 (CYP450). Rosuvastatiin metaboliseerub nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga. CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli ja rosuvastatiini samaaegse kasutamise tulemusena suurenes rosuvastatiini AUC 28%, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega ei ole põhjust eeldada rosuvastatiiniga CYP450 vahendusel tekkivate koostoimete ilmnemist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Crestor on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on vältimatult vajalikud loote arenguks, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed ei viidanud rosuvastatiini loodet kahjustavale toimele (vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed). Kui patsient rasestub rosuvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravimi võtmine viivitamatult lõpetada.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju kohta autojuhtimisele ja seadmete käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, on põhjust eeldada, et Crestori poolt põhjustatud muutused nendes on vähetõenäolised. Siiski tuleks silmas pidada, et Crestori kasutamise ajal võib ilmned pearinglus, millega tuleks auto juhtimisel ja seadmete käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Elundkond	Kõrvaltoime esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Immuunsüsteem	Harv (>1/10000, <1/1000)	Ülitundlikkusreaktsioonid, k.a angioödeem
Närvisüsteem	Sage (>1/100, <1/10)	Peavalu, pearinglus
Seedetrakt	Sage (>1/100, <1/10)	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Sügelus, lööve ja urtikaaria
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage (>1/100, <1/10)	Lihasvalu
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Müopaatia, rabdomüolüüs
Üldised häired	Sage (>1/100, <1/10)	Asteenia

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

Toime neerudele: Crestori suuremate annuste manustamisel on kiirmeetodil määrares täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgu sisalduse muutus uriinis (negatiivsest/jälgedest positiivseks: ++ või enam) esines 10 ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel üle 1% patsientidest ja 40 mg kasutajatest umbes 3%. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg saenes vähesel määral nihe negatiivsest leiust positiivseks (+). Enamikel juhtudest oli tegemist mööduva nähtusega, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele.

Toime skeletilihastele: Crestori kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harva rabdomüolüüsi. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg.

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

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused:

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

Toimemehhanism.

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

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

Farmakodünaamilised omadused.

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

Tabel. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp Ila ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetest).

Annus	N	LDL-C	Üld-C	HDL-C	TG	MitteHDL-C	ApoB	ApoA-1
Platseebo	31	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Kliiniline efektiivsus.

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

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

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

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

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

Crestoriga läbiviidavad elulemusuuringud ei ole veel lõppenud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Metabolism: Suukaudselt manustatud rosuvastatiinist metaboliseerub vaid umbes 10%. *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP450) isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Peamisel osales selles vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulisemat rolli. Peamisteks metaboliitideks on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüül-metaboliidi toime moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini kliinilisest aktiivsusest, kusjuures laktoon-

metaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest on põhjustatud muutumatu toimeaine poolt.

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

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

Eripopulatsioonid:

Vanus ja sugu: Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetilistele omadustele.

Rass: Farmakokineetika uuringud on näidanud ligikaudu kahekordset keskmise AUC tõusu Aasias elavatel aasia päritoluga elanikel võrreldes kaukaaslastega, kes elavad Aasias ja Euroopas. Keskkonna ja geneetiliste faktorite mõju nendele erinevustele ei ole kindlaks tehtud. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaaslaste ja mustanahaliste farmakokineetikas.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimi ohutuslaste, krooniliste toksilisusuuringute, genotoksilisust ja kartsinogeneesi käsitlevate prekliiniliste uuringute tulemused ei viita ühelegi võimalikule erilisele ohule, mis võiks kaasneda Crestori kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalses ning reproduktioonitoksilistes uuringutes rottidel täheldati poegade suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemist. Kirjeldatud toime saabus annustes, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovituslikke raviannuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett:

Laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, kaltsiumfosfaat, krospovidoon, magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, glütserooltriatsetaat, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis.

HDPE pudel: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pakend tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 ja 100 tabletti.

HDPE pudel 30 ja 100 tabletti.

Mitte kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<Vaata Lisa I - täidetakse liikmesriigis>

{Nimi ja aadress}

8. MÜÜGILOA NUMBRID

<Täidetakse liikmesriigis>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

<Täidetakse liikmesriigis>

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV