

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delipid Plus, 40 mg/10 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 40 mg rosuvastatiini (rosuvastatiintsingina) ja 10 mg esetimiibi.


INN. *Rosuvastatinum, ezetimibum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Märgistusega, isesulguv Coni-Snap tüüpi, 0-suuruses, punase kapslikaane ja kollase kapslikehaga želatiinist kõvakapsel, milles on kolm tabletti: üks valge või peaaegu valge ümmargune, lame ja kaldus servaga *Esetimiibi 10 mg tablett*, mille ühel küljel on stiliseeritud E-märk ja teisel küljel kood 612; kaks

valget või peaaegu valget ümmargust *Rosuvastatiini 20 mg tabletti*, mille ühel küljel on märk  ja teisel küljel ei ole märki. Kapsli pikkus on ligikaudu 21,7 mm (± 0,5 mm).

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Primaarne hüperkolesteroleemia

Lisaks dieedile primaarse hüperkolesteroleemia ravi täiskasvanud patsientidel, kellel samade toimeainete samaaegne manustamine eraldi preparaatenäna kombinatsioonravimi samades annustes on andnud piisavaid ravitulemusi.

##### Kardiovaskulaarsete juhtude ennetamine

Täiskasvanud patsientidel, kellel on südame isheemiatõbi ja anamneesis äge koronaarsündroom ning kellel samade toimeainete samaaegne manustamine eraldi preparaatenäna kombinatsioonravimi samades annustes on andnud piisavaid ravitulemusi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Delipid Plus on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kelle ravi eraldi manustatavate ühe komponendiga preparaatidega samades annustes, kui soovitatavas kombineeritud preparaadis, on andnud piisavaid ravitulemusi.

Patsient peab järgima lipiididetasest vähendavat sobivat dieeti ning jätkama seda dieeti ravi ajal Delipid Plusiga.

Soovitav annus on üks ettenähtud tugevusega kapsel ööpäevas koos toiduga või ilma. Delipid Plusi ei ole sobiv kasutada 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.

#### *Kasutamine koos sapphappe sekvestrantidega*

Delipid Plusi tuleb võtta kas  $\geq 2$  tundi enne või  $\geq 4$  tundi pärast sapphappe sekvestrandi manustamist.

#### *Lapsed*

Delipid Plusi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### *Eakad*

Soovitav algannus patsientidel vanuses  $> 70$  aastat on 5 mg rosuvastatiini (vt lõik 4.4). See kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks. Ravi võib alustada või vajadusel annust kohandada ainult üksikkomponentidega ning pärast sobivate annuste määramist võib patsiendi üle viia sobiva tugevusega annustel fikseeritud kombinatsioonile.

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Soovitav algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens  $< 60$  ml/min) on 5 mg rosuvastatiini. Fikseeritud annusekombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks. Ravi alustamiseks või annuse muutmiseks tuleb kasutada ühekomponendilisi preparaate. Delipid Plus 40 mg/10 mg kõvakapslid on mõõduka neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Rosuvastatiini kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel on kõikide annuste puhul vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka (Child-Pugh skoor 7...9) või raske (Child-Pugh skoor  $\geq 9$ ) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei ole ravi Delipid Plusiga soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Ägeda maksahaigusega patsientidele on Delipid Plus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Rass*

Rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusu on täheldatud aasia päritoluga patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Aasia päritoluga patsientidel on soovitatav algannus 5 mg rosuvastatiini. Fikseeritud annusekombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks. Ravi alustamiseks või annuse muutmiseks tuleb kasutada ühekomponendilisi preparaate. Delipid Plus 40 mg/10 mg kõvakapslid on neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### *Geneetilised polümorfismid*

On olemas spetsiifilist tüüpi geneetilisi polümorfisme, mis võivad põhjustada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2). Selliste spetsiifilist tüüpi polümorfismidega patsientidel on soovitatav kasutada Delipid Plusi väiksemat ööpäevast annust.

#### *Annustamine patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks*

Soovitav algannus patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks on 5 mg rosuvastatiini (vt lõik 4.4). Fikseeritud annusekombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks. Ravi alustamiseks või annuse muutmiseks tuleb kasutada ühekomponendilisi preparaate. Delipid Plus 40 mg/10 mg kõvakapslid on mõnele neist patsientidest vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### *Samaaegne ravi*

Rosuvastatiin on mitmesuguste transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Delipid Plusi manustamisel samaaegselt teatavate ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoitmete tõttu nende transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga; vt lõigud 4.4 ja 4.5), suureneb müopaatia (sealhulgas rabdomüolüüsi) risk. Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist ja vajaduse korral kaaluda ravi ajutist katkestamist Delipid Plusiga. Kui nende ravimite samaaegne manustamine Delipid Plusiga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski suhet ja kaaluda hoolikalt rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

### Manustamisviis

Suukaudne.

Delipid Plusi tuleb võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal koos toiduga või ilma.

Kapsel tuleb koos veega tervelt alla neelata.

### **4.3 Vastunäidustused**

Delipid Plus on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on ülitundlikkus toimeainete (rosuvastatiin, esetimiib) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- ägeda maksahaigusega patsientidele, sealhulgas seletamatu püsivalt kõrge seerumi transaminaaside tasemega ja 3-kordselt normi ülempiiri ületava seerumi transaminaaside tasemega patsientidele;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid;
- mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) patsientidele;
- müopaatia patsientidele;
- samaaegselt sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri kombinatsioonravi kasutavatele patsientidele (vt lõik 4.5);
- samaaegselt tsüklosporiini kasutavatele patsientidele;
- patsientidele, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Need tegurid on:
  - hüpötüreoidism,
  - pärilike lihahäirete varasem esinemine endal või perekonnas,
  - varasem, mõne teise HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori või fibraadi kasutamisel tekkinud lihastoksilisus,
  - alkoholi kuritarvitamine,
  - olukorrad, mille puhul võivad rosuvastatiini plasmatasemed tõusta,
  - Aasia päritoluga patsientidel,
  - fibraatide samaaegne kasutamine.

(vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Rasked naha kõrvaltoimed

Rosuvastatiiniga seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja eosinofiilia ning süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravi määramisel peab patsiente teavitama raskete nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning soovutama nende hoolikat

jälgimist. Kui tekivad raskele nahareaktsioonile viitavad nähud ja sümptomid, peab Delipid Plusi kasutamise kohe lõpetama ning kaaluma alternatiivset ravi.

Kui patsiendil on seoses Delipid Plusi raviga tekkinud tõsine reaktsioon, nagu SJS või DRESS, ei tohi sellel patsiendil ravi Delipid Plusiga enam kunagi taasalustada.

#### Toimed skeletilihastele

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti suurema kui 20 mg annuse puhul täheldatud toimeid skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harva rabdomüolüüsi. Sarnaselt teistele HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritele, teatatakse turuletuleku järgselt rosuvastatiiniga seotud rabdomüolüüsist sagedamini 40 mg annuse kasutamisel.

Esetimiibi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Esetimiibi monoravi korral on rabdomüolüüsi esinenud siiski väga harva ning väga harva ka esetimiibi lisamisel teistele teadaolevalt rabdomüolüüsi tekkeriski suurendavatele ainetele. Kui lihassümptomite põhjal tekib müopaatia kahtlus või seda kinnitab kreatiinkinaasi tase, tuleb patsiendil esetimiibi, ükskõik millise statiini ja ükskõik millise samaaegselt kasutatava teadaolevalt rabdomüolüüsi riski suurendava ravimi kasutamine kohe lõpetada. Kõikidele ravi alustavatele patsientidele tuleb selgitada müopaatia riski ja anda juhised teatada kohe igast seletamatust lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest (vt lõik 4.8).

#### Raskekujuline müasteenia, okulaarne müasteenia

Üksikutel juhtudel on statiinid põhjustanud uue raskekujulise müasteenia või okulaarse müasteenia teket või süvendanud olemasolevat (vt lõik 4.8). Delipid Plusi kasutamine tuleb sümptomite süvenemise korral lõpetada. Sama või muu statiini (taas-)alustamisel on teatatud haiguse taastekkest.

#### Kreatiinkinaasi määramine

Kreatiinkinaasi ei tohi määrata pärast pingelist kehalist koormust või kui kreatiinkinaasi tase on eeldatavalt tõusnud mingil muul põhjusel, mis võib tulemuste tõlgendamist häirida.

Kui ravieelsed kreatiinkinaasi tasemed on oluliselt kõrgenenud ( $> 5 \times$  normi ülempiirist), tuleb 5...7 päeva pärast teha kinnitav analüüs. Kui kordusanalüüs kinnitab kreatiinkinaasi ravieelset taset  $> 5 \times$  normi ülempiirist, ei tohi ravi alustada.

#### Enne ravi

Delipid Plusi, nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite määramisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Sellisteks teguriteks on:

- neerukahjustus,
- hüpotüreoidism,
- päriliku lihashaiguse varasem esinemine endal või perekonnas,
- varasem mõne teise HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori või fibraadi kasutamisel tekkinud lihastoksilisus,
- alkoholi kuritarvitamine,
- vanus  $> 70$  aastat,
- olukorrad, mil plasmakontsentratsioon võib tõusta (vt lõik 5.2),
- fibraatide samaaegne kasutamine.

Neil patsientidel tuleb ravist tingitud riski võrrelda oodatava kasuga ja patsienti on soovitatav kliiniliselt jälgida. Kreatiinkinaasi oluliselt kõrgenenud ravieelsete tasemete korral ( $> 5 \times$  normi ülempiirist) ei tohi ravi alustada.

#### Ravi ajal

Patsientidele tuleb anda korraldus seletamatu lihasvalu, -nõrkuse või -krampide korral sellest kohe teatada, eriti kui nendega kaasneb halb enesetunne või palavik. Neil patsientidel tuleb mõõta kreatiinkinaasi taset. Kui kreatiinkinaasi tasemed on märgatavalt tõusnud ( $> 5 \times$  normi ülempiirist) või kui lihassümptomid on

rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavustunnet (isegi kui kreatiinkinaasi tasemed on  $\leq 5 \times$  normi ülempiirist), tuleb ravi lõpetada. Asümptomaatilistel patsientidel ei ole kreatiinkinaasi tasemete rutiinne jälgimine vajalik.

Teatud statiinidega, sealhulgas rosuvastatiiniga toimuva ravi ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) esinemisest. Kliiniliselt iseloomustab immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes, kus väikesele arvule patsientidele manustati rosuvastatiini koos muu raviga, ei esinenud suurenenud toimet skeetilihastele. Kuid teiste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel fibriinhappe derivaatidega nagu gemfibrosiil, tsüklosporiin, nikotiinhape, seenevastased asoolid, proteaasi inhibiitorid ja makroliidantibiootikumid on patsientidel täheldatud müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist. Koosmanustamisel teatavate HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega suurendab gemfibrosiil müopaatia tekkeriski. Seetõttu ei ole Delipid Plusi ja gemfibrosiili kombineerimine soovitatav. Lipiidide taseme edasisest muutmisest saadavat kasu Delipid Plusi kombineerimisel fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt võrrelda nende kombinatsioonide potentsiaalsete riskidega. 40 mg annuse manustamine on fibraatide samaaegsel kasutamisel vastunäidustatud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Delipid Plusi ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kelle äge, tõsine seisund viitab müopaatialle või mis võib kuidagi soodustada rabdomüolüüsijärgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, oluline operatsioon, trauma, raske metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire; või ravile allumatud krampihood).

#### *Fusidiinhape*

Delipid Plusi ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappiga. Patsientidel, kellel peetakse süsteemse fusidiinhappe kasutamist hädavajalikuks, tuleb ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saavatel patsientidel (vt lõik 4.5) on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned surmaga lõppenud juhud). Patsienti tuleb juhendada viivitamatult meditsiinilist abi otsima, kui neil tekivad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või –helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib taasalustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappiga, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb Delipid Plusi ja fusidiinhappe koosmanustamise vajadust hinnata ainult juhupõhiselt ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

#### Toimed maksale

Kontrollitud koosmanustamise uuringutes, milles patsiendid võtsid esetimiibi koos statiiniga, täheldati järgnevat transaminaaside taseme tõusu ( $\geq 3$  korda normi ülempiirist).

Enne ja kolm kuud pärast rosuvastatiiniga ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid.

Kui seerumi transaminaaside tase ületab rohkem kui 3-kordselt normi ülempiiri, tuleb rosuvastatiini kasutamine lõpetada või annust vähendada. Tõsiseid maksanähte (põhiliselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) esineb turuletulekujärgselt sagedamini rosuvastatiini 40 mg annuse kasutamisel.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist põhjustatud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Delipid Plusiga ravi alustamist olemasolev haigus välja ravida.

Kuna esetimiibi suurenenud plasmakontsentratsiooni mõju mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on teadmata, ei ole Delipid Plusi kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

#### Toimed neerudele

Patsientidel, keda ravitakse rosuvastatiini suuremate annuste, eelkõige 40 mg-ga, on täheldatud proteiinuuriat, peamiselt tubulaarset, mis avastatakse ribaanalüüsiga ja on enamikul juhtudel mööduv või vahelduva iseloomuga. Proteiinuuria ei ole eelduseks ägedale ega progresseeruvale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Tõsiseid neerunähte esineb turuletulekujärgsel kasutamisel sagedamini rosuvastatiini 40 mg annusega. 40 mg annusega ravitavate patsientide puhul tuleb kaaluda rutiinse järelkontrolli käigus neerufunktsiooni hindamist (vähemalt iga 3 kuu järel).

#### Rass

Rosuvastatiini farmakokineetilised uuringud näitavad plasmakontsentratsiooni suurenemist asiaatidest uuringus osalejatel võrreldes euroopidse rassiga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

Rosuvastatiini kasutamisel samaaegselt koos erinevate proteaasi inhibiitorite kombineerimisel ritonaviiriga on täheldatud rosuvastatiini suurenenud plasmakontsentratsioone. Tuleb arvestada nii proteaasi inhibiitoreid kasutavatel HIV-patsientidel Delipid Plusi kasutamisel lipiide alandavast toimest saadavat kasu kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni potentsiaalset tõusu rosuvastatiinravi alustamisel ja selle annuse suuremaks tiitrimisel proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel. Teatavate proteaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui Delipid Plusi annust kohandatakse (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud erandjuhtudel interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8). Iseloomulikeks sümptomiteks võivad olla düspnoe, kuiv kõha ja üldise tervisliku seisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui on kahtlus, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi lõpetada.

#### Suhkurtõbi

Mõnede andmete põhjal tõstab statiinide ravimrühm vere glükoositaset ja mõnel kõrge diabeediriskiga patsiendil võivad need kutsuda esile sellisel tasemel hüperglükeemia, mis vajab diabeediravi. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähenemine, mistõttu see ei tohiks olla statiinravi katkestamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhuga glükoositaset 5,6...6,9 mmol/l, kehamassiindeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kõrgeenenud triglütseriidide tase, hüpertensioon) tuleb nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt jälgida vastavalt riiklikele ravijuhistele. Uuringus JUPITER oli suhkurtõve üldine esinemissagedus rosuvastatiini rühmas 2,8 % ja platseeborühmas 2,3 %, enamasti patsientidel, kellel oli glükoositaset tühja kõhuga 5,6 kuni 6,9 mmol/l.

#### Fibraadid

Esetimiibi koos fibraatidega manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Kui patsiendil, kes kasutab Delipid Plusi koos fenofibraadiga, kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb lõpetada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Antikoagulandid

Kui varfariini, mõne muu kumariini derivaadist antikoagulandi või fluindiooni ravile lisatakse Delipid Plus, tuleb sobival viisil jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*International Normalized Ratio*, INR) (vt lõik 4.5).

#### Tsüklosporiin

Vt lõigud 4.3 ja 4.5.

#### Lapsed

Delipid Plusi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud, seetõttu ei ole selle kasutamine sellel vanuserühmal soovitatav.

#### Maksahaigus ja alkohol

Delipid Plusi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kes tarbivad ülemäärastes kogustes alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

#### Delipid Plus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi igas kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

#### Vastunäidustused

Tsüklosporiin: rosuvastatiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel olid rosuvastatiini AUC-väärtused keskmiselt 7 korda kõrgemad kui tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine tsüklosporiini plasmakontsentratsioonidele ei mõjutanud.

Delipid Plusi samaaegne manustamine tsüklosporiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Uuringus kaheksa neerusiirdamisjärgse patsiendiga, kelle kreatiniini kliirens oli tsüklosporiini stabiilse annuse kasutamisel  $\geq 50$  ml/min, suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC esetimiibi ühekordse annuse 10 mg korral 3,4-kordselt (vahemikus 2,3 kuni 7,9 korda) võrreldes teise uuringu tervete kontrollpopulatsiooniga, kellele manustati ainult esetimiibi ( $n = 17$ ). Veel ühes uuringus suurenes neerusiirdamisega patsiendil, kellel oli raske neerupuudulikkus ja kellele manustati tsüklosporiini ja mitut teist ravimit, kogu esetimiibi kontsentratsioon 12-kordselt võrreldes ühtiva kontrollrühmaga, kellele manustati ainult esetimiibi. Kahe perioodiga ristuuris 12 terve uuringus osalejaga, kellele manustati 8 päeva jooksul iga päev 20 mg esetimiibi koos ühekordse 100 mg tsüklosporiini annusega 7. päeval, suurenes tsüklosporiini AUC keskmiselt 15 % (vahemikus 10 % vähenemisest kuni 51% suurenemiseni) võrreldes ainult tsüklosporiini ühekordse 100 mg annusega. Kontrollitud uuringut samaaegselt manustatava esetimiibi mõju kohta tsüklosporiini kontsentratsioonile neerusiirdamisega patsientidel ei ole tehtud.

Gemfibrosiil ja teised lipiididetasest alandavad ravimid: rosuvastatiini 40 mg annus on fibraadi samaaegsel kasutamisel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Mittesoovitatavad kombinatsioonid

Proteaasi inhibiitorid: kuigi täpne koostoime mehhanism ei ole teada, võib proteaasi inhibiitori samaaegne kasutamine rosuvastatiini kontsentratsiooni tugevalt suurendada (vt lõik 4.5 tabel). Näiteks oli farmakokineetilises uuringus 10 mg rosuvastatiini ja kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi koosmanustamine tervetele vabatahtlikele seotud rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$ -i vastavalt kolme- ja seitsmekordse suurenemisega. Rosuvastatiini samaaegsele kasutamisele teatavate proteaasi inhibiitorite kombinatsioonidega võib mõelda pärast rosuvastatiini annuse kohandamise hoolikat kaalumist, arvestades rosuvastatiini kontsentratsiooni eeldatavat suurenemist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja lõik 4.5 tabel). See kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks. Ravi võib alustada või vajaduse korral annust kohandada ainult üksikkomponentidega ning pärast sobivate annuste kindlaks tegemist võib patsiendi üle viia sobiva tugevusega fikseeritud annustega kombinatsioonile.

Transportvalkude inhibiitorid: rosuvastatiin on teatavate transportvalkude, sealhulgas maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja väljavoolu transporteri BCRP substraat. Delipid Plusi samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on nende transportvalkude inhibiitorid, võib tõusta rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ja risk müopaatia tekkeks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja lõik 4.5 tabel).

Gemfibrosiil ja teised lipiidide taset langetavad ravimid: rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel kasutamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{\max}$  ja AUC kahekordselt (vt lõik 4.4). Spetsiifiliste koostoimeuuringute andmete põhjal olulist farmakokineetilist koostoimet fenofibraadiga ei eeldata, kuid võib tekkida farmakodünaamiline koostoime.

Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja niatsiini (nikotiinhappe) lipiidide taset langetavates annustes (> 1 g ööpäevas või sellega võrdne) manustamine samaaegselt HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega suurendab müopaatia tekkeriski, tõenäoliselt sellepärast, et need võivad tekitada müopaatiat ka ainsa ravimina manustamisel.

Fenofibraati ja esetimiibi kasutavate patsientide puhul peavad arstid olema teadlikud võimalikust kolelitiaasi ja sapipõiehaiguse tekkeriskist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kolelitiaasi kahtluse korral on patsiendil, kes kasutab esetimiibi ja fenofibraati, näidustatud sapipõie uuringud ja see ravi tuleb lõpetada (vt lõik 4.8). Fenofibraadi või gemfibrosiili samaaegne manustamine suurendas vähesel määral kogu esetimiibi kontsentratsioone (vastavalt ligikaudu 1,5- ja 1,7-kordselt). Esetimiibi samaaegset manustamist teiste fibraatidega ei ole uuritud. Fibraadid võivad suurendada kolesterooli eritumist sappi, põhjustades kolelitiaasi. Loomkatsetes suurendas esetimiib mõnikord sapipõies sapi kolesteroolitaset, kuid mitte kõigil liikidel (vt lõik 5.3). Esetimiibi raviotstarbelise kasutamisega kaasnevat litogeenset riski ei saa välistada.

Fusidiinhape: rosuvastatiini ja fusidiinhappe koostoimete uuringuid ei ole tehtud.

Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suurened müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Sellist kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks katkestada ravi rosuvastatiiniga. **Vt ka lõik 4.4.**

#### Muud koostoimed

Antatsiid: rosuvastatiini manustamine samaaegselt antatsiidi suspensiooniga, mis sisaldas alumiinium- ja magneesiumhüdrosiidi, vähendas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 50 %. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Selle koostoime kliinilist olulisust ei ole uuritud.

Antatsiidi samaaegne manustamine vähendas esetimiibi imendumismäära, kuid ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust. Seda imendumismäära vähenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Eritromütsiin: rosuvastatiini samaaegsel kasutamisel eritromütsiiniga vähenes rosuvastatiini  $AUC_{0-t}$  20 % ja  $C_{\max}$  30 %. Seda koostoimet võib põhjustada eritromütsiini poolt esilekutsutav soole motiilsuse suurenemine.

Tsütokroom P450 ensüümid: *in vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei ole rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüümide inhibiitor ega indutseerija. Peale selle on rosuvastatiin nende isoensüümide halb substraat. Seetõttu tsütokroom P450 vahendatud metabolismist põhjustatud ravimite koostoimeid ei eeldata. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid flukonasooli (CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor) või ketokonasooliga (CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitor). Prekliinilistes uuringutes ei indutseerinud esetimiib tsütokroom P450 ravimeid metaboliseerivaid ensüüme. Esetimiibil ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimitega, mida teadaolevalt metaboliseerivad tsütokroomid P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 või N-atsetüültransferaas.

K-vitamiini antagonistid: nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite puhul, võib ravi alustamine rosuvastatiiniga või selle annuse suuremaks tiitrimine patsientidel, keda ravitakse samaaegselt K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin või muu kumariini rühma antikoagulant) põhjustada rahvusvahelise



normaliseeritud suhtarvu (INR) suurenemist. Ravi lõpetamine rosuvastatiiniga või selle annuse väiksemaks tiitrimine võib põhjustada INR-i vähenemist. Neil juhtudel on soovitatav INR-i sobiv jälgimine. Uuringus, milles osales 12 tervet täiskasvanud meest ei mõjutanud esetimiibi (10 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine varfariini biosaadavust ja protrombiiniaega. Kuid turuletulekujärgselt on esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) suurenemist patsientidel, kellele lisati esetimiib varfariinile või fluindioonile. Kui Delipid Plus lisatakse varfariinile, mõnele teisele kumariini rühma antikoagulandile või fluindioonile, tuleb INR-i sobival viisil jälgida (vt lõik 4.4).

Tikagreloor: tikagreloor võib mõjutada rosuvastatiini eritumist neerude kaudu, suurendades rosuvastatiini kuhjumise riski. Kuigi täpne mehhanism ei ole teada, põhjustas mõnel juhul tikagreloori ja rosuvastatiini samaaegne kasutamine neerufunktsiooni langust, kreatiinfosfokinaasi taseme tõusu ja rabdomüolüüsi.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid/hormoonasendusravi: rosuvastatiini samaaegsel kasutamisel suukaudse rasestumisvastase vahendiga suurenesid etüüülöstradiooli ja norgestreeli AUC vastavalt 26 % ja 34 %. Neid suurenenud plasmatasemeid tuleb suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuste valimisel arvesse võtta. Samaaegselt rosuvastatiini ja hormoonasendusravi kasutamise kohta farmakokineetilised andmed puuduvad ja seetõttu ei saa sarnast toimet välistada. Kuid kliinilistes uuringutes kasutasid naised seda kombinatsiooni ulatuslikult ja see oli hästi talutav. Kliinilistes koostoime uuringutes esetimiib suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etüüülöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikat ei mõjutanud.

Kolestüramiin: kolestüramiini samaaegne manustamine vähendas kogu esetimiibi (esetimiib + esetimiibglükuroniid) keskmist kõveraalust pindala (AUC) ligikaudu 55 %. Esetimiibi lisamisel kolestüramiinile võib sellise koostoime tulemusel madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli (LDL-C) taseme langus olla väiksem (vt lõik 4.2).

Statiinid: esetimiibi samaaegsel manustamisel atorvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, lovastatiini, fluvastatiini või rosuvastatiiniga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Muud ravimid: spetsiifiliste koostoime uuringute põhjal rosuvastatiini ja digoksiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid ei eeldata.

Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud esetimiibi samaaegne manustamine dapsooni, dekstrometorfaani, digoksiini, glipisiidi, tolbutamiidi ega midasolaami farmakokineetikat. Tsimetidiini ja esetimiibi samaaegne manustamine ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust.

**Rosuvastatiini annuse kohandamist vajavad koostoimed (vt ka tabel 1 allpool):** Kui rosuvastatiini on vaja manustada koos ravimitega, mis teadaolevalt rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendavad, tuleb annuseid kohandada. Kui plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemine on ligikaudu kahekordne või suurem, alustage rosuvastatiini annusest 5 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada selliselt, et eeldatav rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tõenäoliselt ei ületaks rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ööpäevase annuse 40 mg korral, mida võetakse ilma koostoimeid omavate ravimiteta, näiteks rosuvastatiini 20 mg annus koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne suurenemine) ja rosuvastatiini 10 mg annus koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne suurenemine).

Kui leitakse, et ravim suurendab rosuvastatiini AUC-d vähem kui kaks korda, ei pea algannust vähendama, kuid tuleb olla ettevaatlik, kui rosuvastatiini annust plaanitakse tõsta suuremaks kui 20 mg.

**Tabel 1. Samaaegselt manustatavate ravimite toime rosuvastatiini plasmakontsentratsioonile (AUC; suuruse vähenemise järjekorras) avaldatud kliiniliste uuringute andmeid**

<b>Rosuvastatiini AUC kahekordne või enam kui kahekordne tõus</b>		
<b>Koostoimet omava ravimi annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini AUC muutus*</b>
Sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg – 100 mg – 100 mg) + voksilapreviir (100 mg) üks kord ööpäevas, 15 päeva	10 mg, ühekordne annus	7,4-kordne ↑
Tsüklosporiin 75 mg kaks korda ööpäevas kuni 200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Darolutamiid 600 mg kaks korda ööpäevas, 5 päeva	5 mg, ühekordne annus	5,2-kordne ↑
Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8-kordne ↑
Atasnaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-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 ↑
Teriflunomiid	Ei ole saadaval	2,5-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 ↑
Kapmatiniib 400 mg kaks korda ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,1-kordne ↑
Klopidogreel 300 mg algannus, mille järel 75 mg 24 tunni jooksul	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Fostamatiiniib 100 mg kaks korda ööpäevas	20 mg, ühekordne annus	2,0-kordne ↑
<b>Rosuvastatiini AUC vähem kui kahekordne tõus</b>		
<b>Koostoimet omava ravimi annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini AUC muutus*</b>
Febuksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopag 75 mg üks kord ööpäevas, 5 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 ↑
Dronedaron 400 mg kaks korda ööpäevas	Ei ole saadaval	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päevas	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
<b>Rosuvastatiini AUC langus</b>		
<b>Koostoimet omava ravimi annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini annustamisskeem</b>	<b>Rosuvastatiini AUC muutus*</b>

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 esindavad koosmanustamise ja rosuvastatiini ainsa ravimina manustamise vahelist lihtsat suhet. Muutusena %-des esitatavad andmed esindavad vahet %-des, võrreldes ainult rosuvastatiini kasutamisega.

Suurenemist näitab “↑” ja vähenemist “↓”

\*\*Erinevate rosuvastatiini annustega on tehtud mitu koostoime uuringut, tabelis on esitatud kõige olulisem suhtarv. AUC = kõveraalune pindala.

Järgmistel ravimitel/kombinatsioonidel ei olnud rosuvastatiiniga koos manustamisel AUC-le kliiniliselt olulist mõju:

aleglitazar 0,3 mg, 7 päeva; fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva; flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva; fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva; ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva; rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva; silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva.

See kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks. Ravi võib alustada või vajaduse korral annust kohandada ainult üksikkomponentidega ning pärast sobivate annuste kindlaks tegemist võib patsiendi üle viia sobiva tugevusega fikseeritud annustega kombinatsioonile.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Delipid Plus on vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

###### *Rosuvastatiin*

Kolesterool ja muud kolesterooli biosünteesi saadused on loote arenguks olulised, mistõttu HMG-CoA-reduktaasi inhibeerimisest tulenev võimalik risk kaalub üles rasedusaegse ravimise kasulikkuse.

Loomkatsetest on saadud piiratud andmeid kahjuliku toime kohta reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub Delipid Plusi kasutamise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

###### *Esetimiib*

Esetimiibi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad.

Loomkatsed esetimiibi kasutamise kohta monoravina ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnile ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

##### Imetamine

###### *Rosuvastatiin*

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

###### *Esetimiib*

Uuringud rottidega on näidanud, et esetimiib eritub piima. Ei ole teada, kas esetimiib eritub inimese rinnapiima.

##### Fertiilsus

Esetimiibi toime kohta inimese fertiilsusele kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Esetimiib ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Delipid Plus ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Rosuvastatiini ja/või esetimiibi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb võtta arvesse, et ravi ajal võib esineda pearinglust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kliinilistes uuringutes kestusega kuni 112 nädalat manustati esetimiibi 10 mg ööpäevas ainsa ravimina 2396 patsiendile, koos statiiniga 11 308 patsiendile ja koos fenofibraadiga 185 patsiendile. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli esetimiibi ja platseebo kasutamisel sarnane. Ka kõrvaltoimete tõttu katkestamiste sagedus oli esetimiibi ja platseebo rühmades võrreldav.

Avaldatud andmete kohaselt kasutas kliinilistes uuringutes rosuvastatiini ja esetimiibi kombinatsiooni 1200 patsienti. Avaldatud kirjanduse andmeil oli hüperkolesteroleemiaga patsientidel kõige sagedamini rosuvastatiini-esetimiibi kombinatsiooniga seotud sagedased kõrvaltoimed maksa transaminaaside aktiivsuse tõus, seedetrakti häired ja lihasvalu. Need on toimeainete teadaolevad kõrvaltoimed. Kuid rosuvastatiini ja esetimiibi vahelist farmakodünaamilist koostoimet kõrvaltoimete näol ei saa välistada (vt lõik 5.2).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgmiselt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			trombotsütopeenia <sup>2</sup>		trombotsütopeenia <sup>3</sup>
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem <sup>2</sup>		ülitundlikkus (sh lööve, nõgestõbi, anafülaksia ja angioödeem) <sup>3</sup>
Endokriinsüsteemi häired	suhkurtõbi <sup>1,2</sup>				
Ainevahetus- ja toitumishäired		söögiisu halvenemine <sup>3</sup>			
Psühhiaatrilised häired					depressioon <sup>2,3</sup>
Närvisüsteemi häired	peavalu <sup>2,3</sup> , pearinglus <sup>2</sup>	paresteesia <sup>3</sup>		polüneuropaatia <sup>2</sup> , mälukaotus <sup>2</sup>	perifeerne neuropaatia <sup>2</sup> , unehäired (sh unetus ja hirmuunenäod) <sup>2</sup> , pearinglus <sup>3</sup> ,

					raskekujuline müasteenia
<b>Silma kahjustused</b>					okulaarne müasteenia
<b>Vaskulaarsed häired</b>		kuumahood <sup>3</sup> , hüpertensioon <sup>3</sup>			
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		kõha <sup>3</sup>			kõha <sup>2</sup> , düspnoe <sup>2,3</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhukinnisus <sup>2</sup> , iiveldus <sup>2</sup> , kõhuvalu <sup>2,3</sup> , kõhulahtisus <sup>3</sup> , kõhupuhitus <sup>3</sup>	düspepsia <sup>3</sup> , gastroösofageaalne reflukshaigus <sup>3</sup> , iiveldus <sup>3</sup> , suukuivus <sup>3</sup> , gastriit <sup>3</sup>	pankreatiit <sup>2</sup>		kõhulahtisus <sup>2</sup> , pankreatiit <sup>3</sup> , kõhukinnisus <sup>3</sup>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			maksa transaminaaside aktiivsuse tõus <sup>2</sup>	kollatõbi <sup>2</sup> , hepatiit <sup>2</sup>	hepatiit <sup>3</sup> , kolelitiaas <sup>3</sup> , koletsüstiit <sup>3</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		kihelus <sup>2,3</sup> , lööve <sup>2,3</sup> , nõgestõbi <sup>2,3</sup>			Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>2</sup> , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS) <sup>2</sup> , multiformne erüteem <sup>3</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	müalgia <sup>2,3</sup>	artralgia <sup>3</sup> , lihasspasmid <sup>3</sup> , kaelavalu <sup>3</sup> , seljavalu <sup>3</sup> , lihasnõrkus <sup>3</sup> , jäsemevalu <sup>3</sup>	müopaatia (sh müosiit) <sup>2</sup> , rabdomüolüüs <sup>2</sup> , luupusetaoline sündroom <sup>2</sup> , lihasrebend <sup>2</sup>	artralgia <sup>2</sup>	immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia <sup>2</sup> , kõõlusehäired, mõnikord tüsistunud rebendiga <sup>2</sup> , müopaatia/ rabdomüolüüs <sup>3</sup> (vt lõik 4.4)
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				hematuuria <sup>2</sup>	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>				günekomastia <sup>2</sup>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	asteenia <sup>2</sup> , väsimus <sup>3</sup>	valu rinnus <sup>3</sup> , valu <sup>3</sup> , asteenia <sup>3</sup> , perifeerne turse <sup>3</sup>			turse <sup>2</sup>
<b>Uuringud</b>	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse tõus <sup>3</sup>	vere kreatiinfosfofokinaasi taseme tõus <sup>3</sup> , gammaglutamüültransferaasi taseme tõus <sup>3</sup> , maksafunktsiooni			

		analüüside kõrvalekalde <sup>3</sup>			
--	--	---	--	--	--

<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskifaktorite olemasolust või puudumisest (tühja kõhuga vere glükoositase  $\geq 5,6$  mmol/l, kehamassiindeks  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, anamneesis hüpertensioon) – rosuvastatiini puhul.

<sup>2</sup> Rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil põhineb kliiniliste uuringute andmete ja ulatuslike turuletulekujärgsete kogemuste põhjal.

<sup>3</sup> Esetimiibi kliinilistes uuringutes (monoteraapia või koos statiiniga manustamisel) täheldatud kõrvaltoimed või kas üksi või koos statiiniga manustatava esetimiibi turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimeid täheldati esetimiibiga ravitud patsientidel (n = 2396) ja suurema esinemissagedusega kui platseebo kasutamisel (n = 1159) või patsientidel, kellele manustati esetimiibi koos statiiniga (n = 11 308) ja suurema esinemissagedusega kui ainult statiini manustamisel (n = 9361). Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed saadi teatistest, mille korral oli esetimiibi manustati kas üksi või koos statiiniga.

Nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite puhul, tundub kõrvaltoimete esinemissagedus olema annusest sõltuv.

*Toimed neerudele:* rosuvastatiiniga ravitavatel patsientidel on täheldatud proteiinuuriat, mis avastatakse ribaanalüüsiga ja on põhiliselt tubulaarse päritoluga. Muutust uriini valgusisalduses, selle puudumisest või minimaalsest kogusest kuni ++ või rohkem, täheldati < 1 % patsientidest mingil ajahetkel ravi jooksul annustega 10 mg ja 20 mg ning ligikaudu 3 % patsientidest, keda raviti annusega 40 mg. 20 mg annusega täheldati väikest muutust nullist või jälgedest kuni + tasemeni. Enamikul juhtudel proteiinuuria ravi jätkumisel väheneb või kaob spontaanselt. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste andmete läbivaatamisel ei leitud proteiinuerial põhjuslikku seost ägeda või progresseeruva neeruhaigusega. Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat ning kliinilised andmed näitavad selle vähest esinemissagedust.

*Toimed skeletilihastele:* rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti annuse > 20 mg puhul täheldatud toimeid skeletilihastele, nt müalgia, müopaatiat (sh müosiit) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini kasutatavatel patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi tasemete tõusu; enamik juhtudest olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad. Kreatiinkinaasi kõrge tasemete korral (> 5 × normi ülempiirist) tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

*Toimed maksale:* nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite puhul, on vähestel rosuvastatiini kasutatavatel patsientidel täheldatud annusest sõltuvat transaminaaside aktiivsuse tõusu; enamik juhtudest olid kerged, asümptomaatilised ja mööduvad.

*Mõnede statiinide kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:*

- seksuaalfunktsiooni häired
- erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsi, tõsiseid neerunähte ja tõsiseid maksanähte (põhiliselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) esines sagedamini rosuvastatiini 40 mg annusega.

*Laboratoorsed väärtused*

Kontrollitud kliinilistes monoravi uuringutes oli seerumi transaminaaside (järjestikused ALAT ja/või ASAT väärtused  $\geq 3$  × normi ülempiirist) kliiniliselt oluliste tõusude esinemissagedus esetimiibi (0,5 %) ja platseebo (0,3 %) puhul sarnane. Koosmanustamise uuringutes oli esetimiibiga ravitavatel patsientidel statiini samaaegsel manustamisel esinemissagedus 1,3 % ja ainult statiiniga ravitavatel patsientidel 0,4 %.

Need tõusud olid üldjuhul asümptomaatilised, nendega ei kaasnenud kolestaasi ning pärast ravi lõpetamist või ravi jätkumisel taastusid nende ravieelsed tasemed (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes esines kreatiinfosfokinaasi taset  $\geq 10 \times$  normi ülempiirist 4 patsiendil 1674-st (0,2 %), kellele manustati ainult esetimiibi, vs 1 patsiendil 786-st (0,1 %), kellele manustati platseebot, ning 1 patsiendil 917-st (0,1 %), kellele manustati esetimiibi koos statiiniga, vs 4 patsiendil 929-st (0,4 %), kellele manustati ainult statiini. Esetimiibiga ei seondunud asjakohase kontrollrühmaga (platseebo või ainult statiin) võrreldes täiendavat müopaatiat ega rabdomüolüüsi (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Delipid Plusi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.1).

*Rosuvastatiin:* 52-nädalases laste ja noorukite kliinilises uuringus täheldati täiskasvanutega võrreldes sagedamini kreatiinkinaasi taseme tõusu  $\geq 10 \times$  normi ülempiirist ja lihassümptomeid pärast treeningut või füüsilise aktiivsuse suurenemist. Muude aspektide poolest oli rosuvastatiini ohutusprofiil lastel ja noorukitel täiskasvanutega sarnane.

*Esetimiib:*

Lapsed (6...17 aastased)

Uuringus, mis hõlmas heterosügootse perekondliku või mitte-perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapseas (6...10 aastased) patsiente (n = 138), täheldati ALAT ja/või ASAT tõusu ( $\geq 3 \times$  normi ülempiirist, järjestikku) 1,1 % esetimiibi kasutanud patsientidest (1 patsient) võrreldes 0 %-ga platseebo rühmas. Kreatiinkinaasi taseme tõusu ( $\geq 10 \times$  normi ülempiirist) ei esinenud. Müopaatia juhtumitest ei teatud.

Eraldi uuringus, mis hõlmas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga noorukieas (vanuses 10...17 aastat) patsiente (n = 248) täheldati ALAT ja/või ASAT tõusu ( $\geq 3 \times$  normi ülempiirist, järjestikku) 3 % esetimiibi/simvastatiini kasutanud patsientidest (4 patsienti) võrreldes 2 %-ga simvastatiini monoravi rühmas (2 patsienti); kreatiinkinaasi taseme tõusu ( $\geq 10 \times$  normi ülempiirist) osas olid need osakaalud vastavalt 2 % (2 patsienti) ja 0 %. Müopaatia juhtumitest ei teatud. Need uuringud ei sobinud harvade kõrvaltoimete võrdlemiseks.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada <http://www.raviamet.ee> kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Rosuvastatiini üleannustamise kohta ei ole kirjanduses andmeid avaldatud.

Rosuvastatiini üleannustamise puhuks spetsiaalne ravi puudub.

Kliinilistes uuringutes, kus manustati esetimiibi 50 mg ööpäevas 15 tervele uuringus osalejale kuni 14 päeva või 40 mg ööpäevas 18 primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendile kuni 56 päeva, taluti esetimiibi üldjuhul hästi. Loomadel pärast esetimiibi ühekordsete suukaudsete annuste 5000 mg/kg manustamist rottidele ja hiirtele ning 3000 mg/kg koortele toksilisust ei täheldatud.

Mõnel juhul on teatud esetimiibi üleannustamisest: enamikuga kõrvaltoimeid ei kaasnenud. Teatud kõrvaltoimed ei olnud tõsised.

Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Tuleb jälgida maksa funktsiooni ja kreatiinkinaasi tasemeid. Hemodialüüsist tõenäoliselt kasu ei ole.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained; erinevate lipiidisisaldust muutvate ainete kombinatsioonid; ATC kood: C10BA06

### *Rosuvastatiin*

#### Toimemehhanism

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriv HMG-CoA-reduktaasi inhibiitor, mis on 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A-d kolesterooli prekursoriks mevalonaadiks konverteeriv kiirust piirav ensüüm. Rosuvastatiini esmane toimekoht on maks kui kolesterooli alandamise sihtorgan.

Rosuvastatiin suurendab maksa LDL-retseptorite arvu raku pinnal, parandades LDL-i tagasihaaret ja katabolismi, ning inhibeerib VLDL-i sünteesi maksas, vähendades sellega VLDL-i ja LDL-i osakeste üldarvu.

#### Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin alandab kõrgeenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide taset ning tõstab HDL-kolesterooli taset. See langetab ka ApoB, mitte-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG taset ja tõstab ApoA-I taset (vt alljärgnevat tabelit). Rosuvastatiin langetab ka LDL-C/HDL-C, üld-C/HDL-C ja mitte-HDL-C/HDL-C ning ApoB/ApoA-I suhtarve.

#### *Ravivastus annusele (IIa ja IIb tüüpi) primaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel*

(kohandatud keskmine muutus protsentides ravieelsega võrreldes)

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

Ravitoime saavutatakse 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ning 90 % maksimaalsest ravivastusest saavutatakse 2 nädala jooksul. Maksimaalne ravivastus saavutatakse tavaliselt 4 nädalaga ja püsib pärast seda.

### *Esetimiib*

#### Toimemehhanism

Esetimiib kuulub uude lipiididetaset alandavate ühendite rühma, mis inhibeerivad selektiivselt kolesterooli ja sarnaste taimsete steroolide imendumist soolest. Esetimiib on suukaudselt manustatuna aktiivne ja erineb toimemehhanismi poolest teistest kolesteroolitaset langetavate ühendite rühmadest (nt statiinid, sapphappe sekvestrandid [vaigud], fibriinhappe derivaadid ja taimsed stanoolid). Esetimiibi molekulaarne sihtmärk on steroolide transporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), mille toimel toimub kolesterooli ja fütosteroolide tagasihaare soolest.

Esetimiib lokaliseerub peensoole mikrohattudele ja inhibeerib kolesterooli imendumist, mille tulemusena väheneb kolesterooli transport soolest maksa; statiinid vähendavad kolesterooli sünteesi maksas ja need kaks erinevat mehhanismi koos täiendavad teineteist kolesteroolitaseme langetamisel. 2-nädalases kliinilises uuringus 18 hüperkolesteroleemiaga patsiendil inhibeeris esetimiib kolesterooli imendumist soolest 54 %, võrreldes platseeboga.

#### Farmakodünaamilised toimed



Prekliiniliste uuringute seeriaga määrati kindlaks esetimiibi selektiivsus kolesterooli imendumise inhibeerimisel. Esetimiib inhibeeris [<sup>14</sup>C]-kolesterooli imendumist, avaldamata mõju triglütseriidide, rasvhapete, sapphapete, progesterooni, etüüülöstradiooli või rasvlahustuva A- ja D-vitamiini imendumisele.

Epidemioloogiliste uuringutega on määratud kindlaks, et haigestumine ja suremus südame-veresoonkonna haigustesse sõltuvad otseselt üld-C ja LDL-C tasemest ning on pöördvõrdelised HDL-C tasemega. Esetimiibi manustamine koos statiiniga on tõhus südame-veresoonkonna haiguste riski vähendamisel pärgarterite haiguse ja varasema ägeda koronaarsündroomiga patsientidel.

### *Rosuvastatiini ja esetimiibi koosmanustamine*

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 monoteeraapia või 10 mg esetimiibiga koosmanustamise efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks patsientidel, kellel oli suurenenud südamepärgarteritõve risk (n = 469). ATP III LDL-kolesteroolitaseme osas saavutas eesmärgi (< 100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, p < 0,001) oluliselt rohkem rosuvastatiini/esetimiibi kasutanud patsiente kui ainult rosuvastatiini kasutanud patsiente. Rosuvastatiin 40 mg parandas efektiivselt selle kõrge riskiga populatsiooni ateroogenset lipiidide profiili.

Randomiseeritud, avatud 12-nädalases uuringus uuriti LDL-taseme vähenemist igas ravirühmas (rosuvastatiin 10 mg ja esetimiib 10 mg, rosuvastatiin 20 mg/esetimiib 10 mg, simvastatiin 40/esetimiib 10 mg, simvastatiin 80/esetimiib 10 mg). Rosuvastatiin väikeste annuste kombinatsioonidega vähenes see ravielse tasemega võrreldes 59,7 %, mis oli oluliselt kõrgem kui väikeses annuses simvastatiini kombinatsioonidega, 55,2 % (p ≤ 0,05). Ravi rosuvastatiini suure annuse kombinatsiooniga vähendas LDL-kolesterooli taset 63,5 % võrreldes 57,4 % vähenemisega simvastatiini suurte annuste kombinatsiooni kasutamisel (p ≤ 0,001).

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Delipid Plusiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõrgeenenud kolesteroolitaseme ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Rosuvastatiini ja esetimiibi kombinatsioonravi*

10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegsel kasutamisel suurenes rosuvastatiini AUC hüperkolesteroleemiaga uuringus osalejatel 1,2-kordselt. Rosuvastatiini ja esetimiibi vahelist farmakodünaamilist koostoimet kõrvaltoimete näol ei saa välistada.

### *Rosuvastatiin*

Imendumine: maksimaalsed rosuvastatiini plasmakontsentratsioonid saavutatakse ligikaudu 5 tunni möödumisel suukaudselt manustamisest. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20 %.

Jaotumine: rosuvastatiin jaotub ulatuslikult maksa, mis on kolesterooli sünteesi ja LDL-C kliirensi esmane toimumiskoht. Rosuvastatiini jaotusmaht on ligikaudu 134 l. Ligikaudu 90 % rosuvastatiinist seondub plasmavalkudega, põhiliselt albumiiniga.

Biotransformatsioon: rosuvastatiini metabolism on piiratud (ligikaudu 10 %). *In vitro* inimese maksarakkudega läbiviidud metabolismiuuringud näitavad, et rosuvastatiin on tsütokroom P450-põhise metabolismi halb substraat. Põhiline osalev isoensüüm oli CYP2C9 ning vähemal määral osalesid 2C19, 3A4 ja 2D6. Põhilised kindlaksmääratud metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonmetaboliidid. N-desmetüülmetaboliidi aktiivsus on ligikaudu 50 % väiksem kui rosuvastatiinil, samal ajal kui laktoonivormi loetakse kliiniliselt inaktiivseks. Rosuvastatiin moodustab rohkem kui 90 % vereringes sisalduva HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori aktiivsusest.

Eritumine: ligikaudu 90 % rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul väljaheitega (koosnedes imendunud ja imendumata toimeainest) ja ülejäänud osa eritub uriiniga. Ligikaudu 5 % eritub muutumatul kujul uriiniga. Plasmast eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 19 tundi. Eritumise poolväärtusaeg suuremate annuste korral ei pikene. Plasma kliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 liitrit tunnis (variatsioonikordaja 21,7 %). Nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite puhul, osaleb rosuvastatiini maksa tagasihaardes membraani transporter OATP-C. See transporter on tähtis rosuvastatiini maksa kaudu eritumisele.

Lineaarsus: rosuvastatiini süsteemne kontsentratsioon suureneb annusega proportsionaalselt. Farmakokineetilistes parameetrites ravimi mitu korda öö päevas manustamisel muutusi ei ole.

#### Erirühmad

Vanus ja sugu: vanus ega sugu täiskasvanutel rosuvastatiini farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud. Plasmakontsentratsioon heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noortel näib olevat sarnane düslipideemiaga täiskasvanud patsientide omaga või sellest väiksem (vt allpool "Lapsed").

Rass: farmakokineetilised uuringud näitavad mediaanse AUC ja  $C_{max}$ -i ligikaudu 2-kordset suurenemist asiaatidest uuringus osalejatel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes euroopiidse rassiga; Aasia-India päritolu isikutel tõusevad mediaanne AUC ja  $C_{max}$  ligikaudu 1,3-kordselt. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi erinevusi euroopiidsest rassist ja mustanahaliste rühmade farmakokineetikas.

Neerukahjustus: erineva raskusega neerukahjustustega isikutel läbiviidud uuringus ei mõjutanud kerge kuni mõõdukas neeruhaigus rosuvastatiini ega N-desmetüül-metaboliidi kontsentratsiooni plasmas. Raske neerukahjustusega ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) uuringus osalejatel suurenes plasmakontsentratsioon 3-kordselt ja N-desmetüül-metaboliidi kontsentratsioon 9-kordselt võrreldes tervete vabatahtlikega. Rosuvastatiini püsikontsentratsioonid plasmas hemodialüüsi saavatel uuringus osalejatel olid ligikaudu 50 % suuremad kui tervetel vabatahtlikel.

Maksakahjustus: erineva raskusega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei suurenenud rosuvastatiini kontsentratsioon uuringus osalejatel, kelle Child-Pugh skoor oli 7 või vähem. Kuid kahel uuringus osalejal, kelle Child-Pugh skoorid olid 8 ja 9, suurenes süsteemne kontsentratsioon vähemalt 2-kordselt, võrreldes väiksemate Child-Pugh skooridega uuringus osalejatega. Puudub kogemus patsientidega, kelle Child-Pugh skoorid on üle 9.

Geneetilised polümorfismid: HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite, sealhulgas rosuvastatiini jaotumises osalevad transportvalgud OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetiliste polümorfismidega patsientidel on rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemise risk. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid seonduvad rosuvastatiini suuremate plasmakontsentratsioonidega (AUC) võrreldes genotüüpidega SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC. Seda spetsiifilist genotüübi määramist ei ole kliinilises praktikas kasutusele võetud, kuid sellist tüüpi polümorfismidega patsientidel on soovitatav kasutada Delipid Plusi väiksemat ööpäevast annust.

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: suukaudsel manustamisel imendub esetimiib kiiresti ja konjugeerub ulatuslikult farmakoloogiliselt aktiivse fenoolglükuroniidiga (esetimiibglükuroniid). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavutatakse esetimiibglükuroniidi puhul 1 kuni 2 tunni jooksul ja esetimiibi puhul 4 kuni 12 tunni jooksul. Esetimiibi absoluutset biosaadavust ei ole võimalik kindlaks määrata, sest see ühend on süstimiseks sobivates vesilahustes praktiliselt lahustumatu. Koos toiduga manustamine (suure rasvasisaldusega või rasvasisalduseta toidud) esetimiibi suukaudset biosaadavust ei mõjutanud. Esetimiibi võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine: esetimiib ja esetimiibglükuroniid seonduvad inimese plasmavalkudega vastavalt 99,7 % ja 88 kuni 92 %.

Biotransformatsioon: esetimiib metaboliseerub eelkõige peensooles ja maksas glükuroniidi konjugeerimise (II faasi reaktsioon) teel ja eritub seejärel sapiga. Kõikidel hinnatud liikidel on täheldatud minimaalset oksüdatiivset metabolismi (I faasi reaktsioon). Esetimiib ja esetimiibglükuroniid on põhilised ravimist pärinevad plasmast leitud ühendid, mis moodustavad vastavalt ligikaudu 10 kuni 20 % ja 80 kuni 90 % kogu plasmas sisalduvast ravimist. Mõlemad, nii esetimiib kui esetimiibglükuroniid erituvad plasmast aeglaselt, olulise enterohepaatilise retsirkulatsiooni teel. Esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi.

Eritumine: pärast  $^{14}C$ -esetimiibi (20 mg) suukaudset manustamist inimestele moodustas kogu esetimiib ligikaudu 93 % kogu plasmas sisalduvast radioaktiivsusest. 10-päevase kogumisperioodi jooksul väljus ligikaudu 78 % ja 11 % manustatud radioaktiivsusest vastavalt väljaheite ja uriiniga. 48 tunni pärast plasmas määratavat radioaktiivsust ei esinenud.

#### Erirühmad

Vanus ja sugu: kogu esetimiibi kontsentratsioonid plasmas on eakatel ( $\geq 65$  aastased) ligikaudu 2 korda suuremad kui noortel (18 kuni 45 aastased). LDL-C vähenemise ja ohutuse profiil on esetimiibiga ravitavatel eakatel ja noortel uuringus osalejatel võrreldavad. Seega ei ole eakatel annuse kohandamine vajalik.

Kogu esetimiibi plasmakontsentratsioonid on naistel veidi suuremad (ligikaudu 20 %) kui meestel. LDL-C vähenemise ja ohutuse profiil on esetimiibiga ravitavatel meestel ja naistel sarnased. Seega ei ole soo alusel annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus: pärast esetimiibi ühekordset 10 mg annust suurenes raske neeruhaigusega patsientidel ( $n = 8$ ; keskmine  $CL_{Cr} \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kogu esetimiibi keskmine AUC ligikaudu 1,5-kordselt

võrreldes tervetega (n = 9). Seda tulemust kliiniliselt oluliseks ei loeta. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Selle uuringu ühel patsiendil (pärast neerusiirdamist ja mitme ravimi, sealhulgas tsüklosporiini kasutamist) suurenes kogu esetimiibi kontsentratsioon 12-kordselt.

Maksakahjustus: pärast esetimiibi ühekordset 10 mg annust suurenes kogu esetimiibi AUC kerge maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh skoor 5 või 6) ligikaudu 1,7-kordselt võrreldes tervetega. 14-päevases mitmeannuselises uuringus (10 mg ööpäevas) mõõduka maksakahjustusega patsientidega (Child Pugh skoor 7 kuni 9) suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC 1. ja 14. päeval ligikaudu 4-kordselt võrreldes tervetega. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuna esetimiibi kõrge plasmakontsentratsiooni mõju mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child Pugh skoor  $\geq 9$ ) on teadmata, ei ole Delipid Plusi kasutamine neil patsientidel soovitatav (vt lõik 4.4).

Lapsed: esetimiibi farmakokineetika on  $\geq 6$  aastastel lastel ja täiskasvanutel sarnased. Laste kohta vanuses  $\leq 6$  aastat ei ole farmakokineetilised andmed kättesaadavad. Kliinilised kogemused laste ja noorukitega hõlmavad homosügootse või heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga või sitosteroleemiaga patsiente.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esetimiibi ja statiinide samaaegse manustamise uuringutes täheldatud toksilised toimed olid põhiliselt tüüpilised statiinidega seostatavad toimed. Osa toksilistest toimetest olid tugevamini väljendunud kui ainult statiinidega ravimisel. See tuleneb samaaegse manustamise farmakokineetilistest ja farmakodünaamilistest koostoimetest. Kliinilistes uuringutes neid koostoimeid ei tekkinud. Müopaatiaid esines rottidel ainult pärast annuste kasutamist, mis olid inimese raviannusest mitu korda suuremad (ligikaudu 20 korda suurem statiinide AUC tasemest ja 500 kuni 2000 korda suurem aktiivsete metaboliitide AUC tasemest).

Esetimiibi *in vivo* ja *in vitro* uuringute seerias manustamisel kas ainsa ravimina või koos statiinidega genotoksilist potentsiaali ei esinenud. Esetimiibi pikaajalise kartsinogeensuse uuringud olid negatiivsed. Esetimiibi ja statiinide koosmanustamine ei olnud rottidele teratogeenne. Tiinetel küülikutel täheldati vähesel arvul skeleti deformatsioone (rinna- ja sabalülide liitumine, sabalülide arvu vähenemine).

Rosuvastatiin: farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi uuringuid toimete kohta hERG-le ei ole hinnatud. Kliinilistes uuringutes mitte täheldatud, kuid kliinilistele raviannustele lähedaste annuste kasutamisel loomadel esinenud kõrvaltoimed: korduvtoksilisuse uuringutes täheldati tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel ja vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Peale selle täheldati ahvidel ja koertel suuremate annuste korral toksilisust munanditele. Rottidel täheldati reproduktiivtoksilisust koos pesakondade suuruse, pesakondade kaalu ja järglaste elulemuse vähenemisega emasloomale toksilistes annustes, mille puhul plasmakontsentratsioonid ületasid mitmekordselt plasmakontsentratsioone raviannuste korral.

Esetimiib: esetimiibi korduvtoksilisuse loomkatsed toksiliste toimete sihtorganeid ei näidanud. Neli nädalat esetimiibiga ( $\geq 0,03$  mg/kg ööpäevas) ravitavatel koertel suurenes kolesterooli kontsentratsioon sapipõies 2,5 kuni 3,5 korda. Kuid üheaastases uuringus koertega, kellele manustati annuseid kuni 300 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud kolelitiaasi esinemissageduse suurenemist ega muid toimeid maksale ja sapiteedele. Nende andmete olulisus inimesele ei ole teada. Esetimiibi raviotstarbelise kasutamiseega kaasnevat litogeenset riski ei saa välistada.

Esetimiib ei mõjutanud emaste ega isaste rottide fertiilsust ega osutunud teratogeenseks rottidel ega küülikutel ega mõjutanud sünnieelset ega -järgset arengut. Esetimiib läbis platsentabarjääri tiinetel rottidel

ja küülikutel, kellele manustati mitu annust 1000 mg/kg ööpäevas. Esetimiibi samaaegne manustamine lovastatiiniga tekitas letaalseid toimeid embrüole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Sisu*

Ränistatud mikrokristalliline tselluloos (mikrokristalliline tselluloos (E 460) ja kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551))

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)

Magneesiumstearaat (E 572)

Povidoon (E 1201)

Kroskarmelloosnaatrium (E 468)

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Mannitool (E 421)

Naatriumlauriülsulfaat (E 514)

Väheasendatud hüdroksüpropüül-tselluloos (E 463)

#### *Kapsli kest*

Kaas: punane raudoksiid (E 172), titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), želatiin

Keha: želatiin; kollane raudoksiid (E 172), titaandioksiid (E 171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

Pakendis on 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 kõvakapslit külmblistris (OPA/Al/PVC//Al).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

EGIS Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Ungari

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

849814

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.04.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2023