

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin STADA 5 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Rosuvastatin STADA 10 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Rosuvastatin STADA 20 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Rosuvastatin STADA 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 41 mg laktoosimonohydraattia.

10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83 mg laktoosimonohydraattia.

20 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 165 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 330 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rosuvastatin Stada 5 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 5 mm.

Rosuvastatin Stada 10 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm.

Rosuvastatin Stada 20 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 9 mm.

Rosuvastatin Stada 40 mg tabletit ovat valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on 16,3 mm ja leveys 7,6 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Hyperkolesterolemian hoito**

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömällä keinoilla (kuten liikunnalla, laihtutuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

Kardiovaskulaaritapahtumien esto, kun potilaalla arvioidaan olevan suuri ensimmäisen kardiovaskulaaritapahtuman riski (ks. kohta 5.1), lisähoitona muiden riskitekijöiden korjaamiseen.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostusta on muutettava yksilöllisesti hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan, noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Rosuvastatin Stada voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko ruoan kanssa tai tyhjän mahaan.

### **Hyperkolesterolemian hoito**

Suosittelut aloitusannos on 5 mg tai 10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa tulee ottaa huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa nostaa seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) tulee harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4.). Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

Kardiovaskulaaritapahtumien riskin vähentämisestä tehdyssä tutkimuksessa käytetty annos oli 20 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

### **Pediatriiset potilaat**

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

### Lapset ja nuoret, 6–17-vuotiaat (kehitysaste Tannerin luokituksen mukaan < II-V) Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

- Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 6-9-vuotiaiden lasten tavanomainen annoksen vaihteluväli on 5-10 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 10 mg:n suuruisien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.
- Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 10-17-vuotiaiden lasten tavanomainen annoksen vaihteluväli on 5-20 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 20 mg:n suuruisien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Annos tulee titrata lapsipotilaille yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota tulee jatkaa rosuvastatiinihoidon aikana.

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 6-17-vuotiaiden lasten suositeltu annos on enintään 20 mg kerran vuorokaudessa.

Aloitusannos 5-10 mg kerran vuorokaudessa riippuu iästä, painosta ja aikaisemmasta statiinien käytöstä. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa (maksimiannos) yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota on jatkettava rosuvastatiinihoidon aikana.

Muista kuin 20 mg:n annoksista tässä potilasryhmässä on vain vähän kokemusta.

40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi pediatriisille potilaille.

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä rosuvastatiinia ei suositella käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille.

#### **Käyttö vanhuksille**

Suosittelu aloitusannos yli 70-vuotiaille potilaille on 5 mg (ks. kohta 4.4). Muuten annostusta ei tarvitse muuttaa iän takia.

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Suositeltu aloitusannos kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) on 5 mg. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rosuvastatiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3. ja 5.2.).

#### **Maksan vajaatoiminta**

Systeeminen altistus rosuvastatiinille ei suurentunut potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat ≤ 7. Systeemisen altistuksen havaittiin kuitenkin suurentuneen potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2.). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä on harkittava (ks. kohta 4.4.). Potilaista, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9, ei ole kokemusta. Rosuvastatiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3.).

#### **Rotu**

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisilla potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Syntyperältään aasialaisille potilaille suositeltu aloitusannos on 5 mg. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen näille potilaille.

#### **Geneettinen polymorfismi**

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää rosuvastatiinin vuorokausiannosta.

#### **Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä**

Potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, suositeltu aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4). 40 mg:n annos on vasta-aiheinen joillekin edellä mainituista potilaista (ks. kohta 4.3).

#### **Samanaikainen hoito**

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rابدomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin, ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista, on harkittava vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatiini on vasta-aiheinen:

- potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla jokin transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

40 mg:n annos on vasta-aiheinen potilaille, joilla on myopatialle/rabdomyolyysille altistavia tekijöitä.

Tällaisiin tekijöihin kuuluvat:

- kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua
- aasialaiset potilaat
- samanaikainen fibraattien käyttö.

(Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2)

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8.). Markkinoille tulon jälkeen vakavia munuaishaittavaikutuksia on raportoitu enemmän 40 mg annoksen käytön yhteydessä. Munuaisten toiminnan seuranta on harkittava 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

#### Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rabdomyolyyysitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti. Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteydessä, rosuvastatiinin käyttöön liittyviä rabdomyolyyysitapauksia on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

#### *Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen*

Määrittäytuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-arvoja ei tule määrittää liikunnan jälkeen eikä muiden CK-arvojen suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-perusarvot ovat huomattavasti suurentuneet (> 5 x viitealueen yläraja) arvo on syytä tarkistaa 5–7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-arvo on tarkistettunakin yli 5 x viitealueen ylärajan.

#### *Ennen hoitoa*

Kuten muitakin HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa rosuvastatiinia potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- munuaisten vajaatoiminta

- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja).

#### *Hoidon aikana*

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos näihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta. Näiden potilaiden CK-arvot on määritettävä ja hoito on keskeytettävä, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin  $\leq 5 \times$  viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella rosuvastatiinia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomien potilaiden CK-arvoja ei tarvitse seurata rutiinimaisesti. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasinstäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatiinin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin suhteessa yhdistelmähoitoon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5. ja 4.8.).

Rosuvastatiinia ei saa antaa yhdessä fusidiinihapon systeemisten lääkemuuotojen kanssa eikä seitsemän vuorokauden kuluessa fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailta, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö katsotaan välttämättömäksi, statiinihoito on lopetettava koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa fusidiinihapolla ja statiineilla (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Rosuvastatiinia ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolyyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

#### Maksavaikutukset

Kuten muitakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä rosuvastatiinia potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito pitää keskeyttää tai annosta pienentää, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitealueen ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen on vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefroottinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, on perussairaus hoidettava ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista.

### Rotu

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

### Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin sellaisilla potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen varsinainen hoito on asianmukaista. Statiinien vaskulaaririskiä vähentävät vaikutukset ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä hoitoa pidä tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6-6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava kansallisten suositusten mukaisesti kliinisiä ja biokemiallisia mittareita käyttäen.

JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinilla ja 2,3 % lumelääkkeellä, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeriarvo oli välillä 5,6–6,9 mmol/l.

### Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaiden, rosuvastatiinilla hoidettujen lapsipotilaiden lineaarisen kasvun (pituus), painon, kehon massaindeksin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsyyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapset ja nuoret saivat rosuvastatiinia 52 viikon ajan, havaittiin kreatiini-kinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita useammin, kuin mitä havaittiin aikuisille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

### Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

**Kuljettajaproteiinien estäjät:** Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatiinin samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksien ja myopatariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

**Siklosporiini:** Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, suureni rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin (ks. Taulukko 1). Rosuvastatiini on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

**Proteaasin estäjät:** Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin pitoisuutta (ks. Taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

**Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet:** Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin  $C_{max}$  ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia, muita fibraatteja tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksien ( $\geq 1$  g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

**Etsetimibi:** Rosuvastatiinin (10 mg) ja etsetimibin (10 mg) samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi hyperkolesterolemiapotilla (Taulukko 1). Rosuvastatiinin ja etsetimibin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta ja siihen liittyviä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4.).

**Antasidit:** Annettaessa rosuvastatiinia yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidi-suspension kanssa laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

**Erytromysiini:** Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

**Sytokromi-P450-entsyymit:** *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä

yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

**Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös Taulukko 1):** Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa rosuvastatiini 40 mg päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi rosuvastatiini 20 mg ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja rosuvastatiini 10 mg ja ritonaviiri/atatsanaviiri (3,1-kertainen).

**Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista**

| Samanaikaisesti käytetty lääke                              | Rosuvastatiini          | Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa* |
|---|-------------------------|---------------------------------|
| Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk – 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta | 10 mg 1 x /vrk, 10 vrk  | 7.1-kertainen ↑                 |
| Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk     | 10 mg, kerta-annos      | 3.1-kertainen ↑                 |
| Simepreviiri 150 mg 1 x /vrk, 7 vrk                         | 10 mg, kerta-annos      | 2,8-kertainen ↑                 |
| Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk      | 20 mg 1 x /vrk, 7 vrk   | 2.1-kertainen ↑                 |
| Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg  | 20 mg, kerta-annos      | 2-kertainen ↑                   |
| Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk                       | 80 mg, kerta-annos      | 1.9-kertainen ↑                 |
| Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk                          | 10 mg, kerta-annos      | 1.6-kertainen ↑                 |
| Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk       | 10 mg 1 x /vrk, 7 vrk   | 1.5-kertainen ↑                 |
| Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk     | 10 mg, kerta-annos      | 1.4-kertainen ↑                 |
| Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk                                 | Ei tiedossa             | 1.4-kertainen ↑                 |
| Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk                        | 10 mg, kerta-annos      | 1.4-kertainen ↑**               |
| Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk                           | 10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk | 1.2-kertainen ↑**               |
| Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk   | 10 mg, kerta-annos      | ↔                               |
| Aleglitsaari 0,3 mg, 7 vrk                                  | 40 mg, 7 vrk            | ↔                               |
| Silymariini 140 mg 3 x /vrk, 5 vrk                          | 10 mg, kerta-annos      | ↔                               |
| Fenofibraatti 67 mg 3 x /vrk, 7 vrk                         | 10 mg, 7 vrk            | ↔                               |
| Rifampisiini 450 mg 1 x /vrk, 7 vrk                         | 20 mg, kerta-annos      | ↔                               |
| Ketokonatsoli 200 mg 2 x /vrk, 7 vrk                        | 80 mg, kerta-annos      | ↔                               |
| Flukonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 11 vrk                        | 80 mg, kerta-annos      | ↔                               |



|   |                      |                 |
|---|----------------------|-----------------|
| Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk,<br>7 vrk   | 80 mg, kerta-annos   | 20 % ↓          |
| Baikaliini 50 mg 3 x /vrk,<br>14 vrk  | 20 mg, kerta-annos   | 47 % ↓          |
| Regorafenibi 160 mg 1 x /vrk,<br>14 vrk   | 5 mg, kerta-annos    | 3,8-kertainen ↑ |
| Velpatasviiri 100 mg 1 x /vrk   | 10 mg, kerta-annos   | 2,7-kertainen ↑ |
| Ombitasviiri 25 mg/<br>paritapreviiri 150 mg/<br>Ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk/<br>dasabuviiri 400 mg 2 x /vrk,<br>14 vrk | 5 mg, kerta-annos    | 2,6-kertainen ↑ |
| Gratsopreviiri 200 mg/<br>elbasviiri 50 mg 1 x /vrk,<br>11 vrk  | 10 mg, kerta-annos   | 2,3-kertainen ↑ |
| Glekapreviiri 400 mg/<br>pibrentasviiri 120 mg 1 x /vrk,<br>7 vrk   | 5 mg 1 x /vrk, 7 vrk | 2,2-kertainen ↑ |

\* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta.

Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.

Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.

\*\* Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet

#### Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

**K-vitamiinin estäjät:** Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

**Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:** Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreenin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettistä tietoa ei ole, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

#### **Muut lääkevalmisteet:**

##### Digoksiini

Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

##### Fusidiinihappo

Rosuvastatiinilla ja fusidiinihapolla ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Kun systeemistä fusidiinihappoa annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa, myopatian riski (rabdomyolyyysi mukaan lukien) saattaa suurentua. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (sitä, onko se farmakodynaaminen vai farmakokineettinen vai molempia) ei vielä tunneta. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. **Katso myös kohta 4.4.**

**Pediatriiset potilaat:** Interaktiotutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Interaktioiden määrää pediatriisilla potilailla ei tiedetä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatiini on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

HMG-CoA-reduktaasientsyymin inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3.). Jos rosuvastatiinia käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen osalta ei asiasta ole tietoa (ks. kohta 4.3.).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia rosuvastatiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Rosuvastatiinin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä on otettava huomioon, että heitehuimausta voi esiintyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

##### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuuihin tietoihin ja laajaan valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti (system organ class, SOC).

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **Taulukko 2. Kliinisiin tutkimuksiin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset**

| <i>Elinjärjestelmä</i>    | <i>Yleinen</i>                 | <i>Melko harvinainen</i> | <i>Harvinainen</i>                             | <i>Hyvin harvinainen</i> | <i>Tuntematon</i> |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-------------------|
| <i>Veri ja imukudos</i>   |                                |                          | Trombosytopenia                                |                          |                   |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> |                                |                          | Yliherkkyysoireet<br>mukaan lukien angioedeema |                          |                   |
| <i>Umpieritys</i>         | Diabetes mellitus <sup>1</sup> |                          |  |                          |                   |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> |                                |                          |  |                          | Masennus          |
| <i>Hermosto</i>           | Päänsärky                      |                          |  | Polyneuropati            | Perifeerinen      |

| <i>Elinjärjestelmä</i>                               | <i>Yleinen</i>                       | <i>Melko harvinainen</i>        | <i>Harvinainen</i>   | <i>Hyvin harvinainen</i> | <i>Tuntematon</i>   |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|--|--------------------------|---|
|  | Huimaus                              |                                 |  | a<br>Muistin menetys     | neuropatia<br><br>Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet)                          |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>      |                                      |                                 |  |                          | Yskä<br>Dyspnea   |
| <i>Ruoansulatuselimi-</i><br><i>-mistö</i>           | Ummetus<br>Pahoinvointi<br>Vatsakipu |                                 | Haimatulehdus  |                          | Ripuli  |
| <i>Maksa ja sappi</i>                                |                                      |                                 | Maksan transaminaasi-<br>arvojen suureneminen  | Keltaisuus<br>Hepatiitti |   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>                      |                                      | Kutina<br>Ihottuma<br>Urtikaria |  |                          | Stevens-Johnsonin oireyhtymä  |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>                 | Lihaskipu                            |                                 | Myopatia (mukaan lukien myosiitti)<br>Rabdomyolyyysi<br>Lupuksen kaltainen oireyhtymä<br>Lihastrepeämä | Nivelkipu                | Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä<br><br>Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>                       |                                      |                                 |  | Verivirtsaisuus          |   |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>                     |                                      |                                 |  | Gynekomastia             |   |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Voimattomuus                         |                                 |  |                          | Turvotus  |

<sup>1</sup> Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeriarvo  $\geq 5,6$  mmol/l, painoindeksi (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, haittavaikutusten esiintyvyys on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

**Munuaisvaikutukset:** Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui alle 1 %:lla potilaista hoidon aikana liuskatestin arvosta 0 tai ”juuri havaittava”, arvoon ”++” tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaava muutos arvoon ”++” oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla ja tiedot kliinisistä tutkimuksista osoittavat, että sen esiintyvyys on vähäistä.

**Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset:** Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rhabdomyolyyssia, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäville potilaille on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievistä, oireettomista ja ohimenevistä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut (> 5 kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4.).

**Maksaan kohdistuvat vaikutukset:** Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat suurentuneet annoksesta riippuvasti. Tätä on havaittu myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä. Valtaosa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:  
Seksuaalinen toimintahäiriö  
Poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rhabdomyolyyssia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

**Pediatriiset potilaat:** Kreatiiniakinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita havaittiin useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsissa ja nuorissa kuin aikuisissa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Ei ole spesifistä hoitoa, jos potilas on ottanut yliannoksen. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Maksan toimintaa ja kreatiiniakinaasiarvoja on seurattava. Hemodialysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet; HMG-CoA-reduktaasin estäjät  
ATC-koodi: C10AA07

### Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

### Farmakodynamiikka

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös ApoB:n, muun kuin HDL-kolesterolin (nonHDL-kolesteroli), VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL ja nonHDL-kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-I.

**Taulukko 3. Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)**

| Annos     | N  | LDL-kolesteroli | Kokonais-kolesteroli | HDL-kolesteroli | TG   | nonHDL-kolesteroli | ApoB | ApoA-I |
|-----------|----|-----------------|----------------------|-----------------|------|--------------------|------|--------|
| Lumelääke | 13 | - 7             | - 5                  | 3               | - 3  | - 7                | - 3  | 0      |
| 5         | 17 | - 45            | - 33                 | 13              | - 35 | - 44               | - 38 | 4      |
| 10        | 17 | - 52            | - 36                 | 14              | - 10 | - 48               | - 42 | 4      |
| 20        | 17 | - 55            | - 40                 | 8               | - 23 | - 51               | - 46 | 5      |
| 40        | 18 | - 63            | - 46                 | 10              | - 28 | - 60               | - 54 | 0      |

Rosuvastatiinin kliininen vaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saadaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso keskimäärin noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitason tavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42 homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan (mukaan lukien 8 pediatriksen potilaan) vaste 20–40 mg:lle rosuvastatiinia. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin koko potilasotoksessa 22 %.

Kliinisessä lääketutkimuksessa on osoitettu pienellä potilasjoukolla, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä

rosuvastatiini niasinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4.).

Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun kliiniseen monikeskustutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin mukaan alle 10 % riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai plaseboa kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkitsevästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa plaseboon verrattuna (-0,0145 mm/vuosi [95 % luottamusväli -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (-0,12 %/vuosi [ei-merkitsevä]) rosuvastatiinilla verrattuna plaseboryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ( $p < 0,0001$ )]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta rosuvastatiini 40 mg kohdepotilasryhmää. 40 mg annosta saa määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).

Rosuvastatiinia arvioivassa JUPITER-interventiotutkimuksessa (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jossa selvitettiin rosuvastatiinin vaikutusta huomattavan ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tapahtumien esiintymiseen, oli mukana 17 802 miestä ( $\geq 50$ -vuotiaita) ja naista ( $\geq 60$ -vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumelääkettä ( $n = 8901$ ) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa ( $n=8901$ ), ja heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan.

LDL-kolesterolipitoisuus väheni 45 % ( $p < 0,001$ ) rosuvastatiiniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritettua post hoc -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli  $> 20$  % (1558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma merkitsevästi ( $p = 0,028$ ) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ( $p = 0,193$ ). Post hoc -analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason riskipisteytys oli  $\geq 5$  % (ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma merkitsevästi ( $p = 0,0003$ ) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ( $p = 0,076$ ).

JUPITER-tutkimuksessa oli 6,6 % rosuvastatiinia saavia ja 6,2 % lumelääkettä saavia tutkimushenkilöitä, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkun haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 % rosuvastatiinilla, 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumelääkkeellä) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumelääkkeellä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumelääkkeellä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumelääkkeellä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

### **Pediatriset potilaat**

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa ( $n = 176$ , joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon ( $n = 173$ , 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10–17-vuotiaat (Tannerin luokitus II-V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat saivat 5, 10 tai 20 mg rosuvastatiinia tai

lumelääkettä kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan, ja sen jälkeen kaikki saivat päivittäin rosuvastatiinia 40 viikon ajan. Tutkimuksen alkaessa noin 30 % potilaista oli 10–13-vuotiaita ja noin 17 % oli Tanner luokkaa II, 18 % Tanner luokkaa III, 40 % Tanner luokkaa IV ja 25 % Tanner luokkaa V.

LDL-kolesteroli väheni 38,3 % rosuvastiinin 5 mg:n annoksella, 44,6 % rosuvastiinin 10 mg:n annoksella ja 50,0 % rosuvastiinin 20 mg:n annoksella verrattuna 0,7 % :iin lumelääkkeellä.

40 viikon avoimen osan lopussa, kun vuorokausiannosta säädettiin korkeintaan 20 mg:aan pyrkimyksenä saavuttaa kolesterolipitoisuuden tavoitetaso, 70 potilasta 173:sta (40,5 %) oli saavuttanut alle 2,8 mmol/l:n LDL-kolesterolitavoitteen.

52 viikon tutkimushoidon jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin tai seksuaaliseen kypsyyteen (ks. kohta 4.4). Tämä tutkimus (n = 176) ei soveltunut lääkkeen harvinaisten haittavaikutusten vertailuun.

Rosuvastatiinia tutkittiin myös kahden vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa annos titrattiin tavoitetasoon (titration-to-goal). Tutkimukseen osallistui 198 iältään 6-17-vuotiaasta lasta (88 miespuolista ja 110 naispuolista tutkittavaa, Tanner-luokitus < II-V), joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Kaikkien potilaiden aloitusannos oli 5 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa. 6-9-vuotiaiden potilaiden (n = 64) annos voitiin titrata enimmäisannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa ja 10-17-vuotiaiden potilaiden (n = 134) annos enimmäisannokseen 20 mg kerran vuorokaudessa.

Kun rosuvastatiinihoitoa oli jatkettu 24 kuukautta, LDL-kolesterolin pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen prosentuaalinen alenema lähtötasosta oli -43 % (lähtötaso: 236 mg/dl, 24 kk: 133 mg/dl). Eri ikäryhmissä LDL-kolesterolin LS-arvon keskimääräiset alenemat olivat seuraavat: 6 - < 10-vuotiaat -43 % (lähtötaso: 234 mg/dl, 24 kk: 124 mg/dl), 10 - < 14-vuotiaat -45 % (lähtötaso: 234 mg/dl, 24 kk: 124 mg/dl) ja 14 - < 18-vuotiaat -35 % (lähtötaso: 241 mg/dl, 24 kk: 153 mg/dl).

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiiniomuuttujien osalta: HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli, ei-HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli, triglyseridi/HDL-kolesteroli, ei-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, ApoB, ApoB/ApoA-1. Kukin näistä muutoksista merkitsi muutosta paremman lipidivasteen suuntaan ja muutokset säilyivät 2 vuoden ajan.

Vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin tai seksuaaliseen kypsyyteen ei havaittu, kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

Satunnaistetussa, kaksoissockkoutetussa, lumekontrolloidussa, vaihtovuoroisessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin rosuvastatiinia (20 mg kerran vuorokaudessa) lumelääkkeeseen verrattuna 14:llä homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella ja nuorella. Tutkimukseen sisältyi aktiivinen neljän viikon pituinen johdantovaihe, jonka aikana potilaat noudattivat tiettyä ruokavaliota ja saivat rosuvastatiinia 10 mg:n annoksella, vaihtovuoroinen vaihe, joka sisälsi kuuden viikon hoitajakson, jonka aikana potilaat saivat rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella ja joka toteutettiin ennen kuuden viikon pituista lumehoitajaksoa tai sen jälkeen, sekä 12 viikon pituinen ylläpitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella. Potilaat, jotka tutkimuksen aloittaessaan saivat etsetimibi- tai afereesihoitoa, jatkoivat näitä hoitoja koko tutkimuksen ajan.

Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, LDL-kolesterolin havaittiin vähentyneen (22,3 %, 85,4 mg/dl tai 2,2 mmol/l) tilastollisesti merkitsevästi (p = 0,005) verrattuna lumelääkehoitoon. Tilastollisesti merkitseviä vähenemisiä havaittiin kokonaiskolesterolissa (20,1 %, p = 0,003), non-HDL-kolesterolissa (22,9 %, p = 0,003) ja ApoB:ssä (17,1 %, p = 0,024). Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, havaittiin myös

triglyseridin, LDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin/HDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin ja ApoB/ApoA-1:n vähenemistä verrattuna lumelääkehoitoon. LDL-kolesterolin lasku, joka todettiin, kun potilas oli saanut rosuvastatiinihoitoa kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella ja sen jälkeen kuuden viikon ajan lumelääkettä, säilyi 12 viikkoa jatkuneen hoidon ajan.

Seitsemällä arvioitavissa olevalla homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalla 8-17-vuotiaalla lapsella ja nuorella tehdyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa annosta suurennettiin ennalta suunnitellulla tavalla (ks. edellä), havaittiin, että kun rosuvastatiinihoitoa 20 mg:n annoksella oli annettu kuuden viikon ajan, LDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli ja non-HDL-kolesteroli olivat vähentyneet lähtötilanteeseen verrattuna prosentuaalisesti vastaavalla tavalla (LDL-kolesteroli 21,0 %, kokonaiskolesteroli 19,2 % ja non-HDL-kolesteroli 21,0 %) kuin havaittiin edellä mainitussa homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset rosuvastatiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ja sydänverisuonitapahtumien ehkäisyyn (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

**Imeytyminen:** Rosuvastatiinin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 20 %.

**Jakautuminen:** Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

**Biotransformaatio:** Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylijohtoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

**Eliminaatio:** Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyi muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

**Lineaarisuus:** Systeeminen altistus rosuvastatiinille suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokineetiikka ei muutu toistuvien annosten jälkeen.

### Erityisryhmät:

**Ikä ja sukupuoli:** Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokineetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. kohta ”Pediatriiset potilaat” alla).



**Rotu:** Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

**Munuaisten vajaatoiminta:** Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $< 30$  ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

**Maksan vajaatoiminta:** Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei altistuksessa rosuvastatiinille todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat  $\leq 7$ . Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Rosuvastatiinin käytöstä potilaille, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9, ei ole kokemusta.

**Geneettinen polymorfismi:** OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien jakaantumiseen ja eritykseen. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA-polymorfismit liittyvät suurempaan rosuvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC- genotyyppisiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiinomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

**Pediatriiset potilaat:** Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10-17-vuotiaita ja toiseen 6-17-vuotiaita heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatriasia potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriisiin potilaisiin kohdistuva altistus näyttää olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan kliinisessä käytössä. Erityisiä kokeita vaikutuksista HERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiin tulleita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisesta altistuksesta toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen vähenee. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

**Tabletin ydin:**

Laktoosimonohydraatti

Povidoni K 30

Krospovidoni tyyppi A

Selluloosajauhe  
Kopovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

**Tabletin päällys:**

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli (MW 3350)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

**6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu oPA-Alu-PVC-läpipainolevyihin, jotka on suljettu alumiinifoliolla.

5 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 tablettia.  
10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50 x 1 (yksittäispakattu), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 tablettia.  
20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50 x 1 (yksittäispakattu), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 tablettia.  
40 mg: 28, 30, 50 x 1 (yksittäispakattu), 90, 98, 100, 154, 196, 252 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr.2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Rosuvastatin STADA 5 mg: 32055  
Rosuvastatin STADA 10 mg: 32056  
Rosuvastatin STADA 20 mg: 32057  
Rosuvastatin STADA 40 mg: 32058

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.10.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.5.2019