

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin Xiromed 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Rosuvastatin Xiromed 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Rosuvastatin Xiromed 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Rosuvastatin Xiromed 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg, 10 mg, 20 mg tai 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 101,86 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 96,79 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 193,57 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 174,98 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rosuvastatin Xiromed 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”ROS” merkinnän ”5” yläpuolella yhdellä puolella, halkaisijaltaan 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: Pinkki, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”ROS” merkinnän ”10” yläpuolella yhdellä puolella, halkaisijaltaan 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 20 mg kalvopäällysteinen tabletti: Pinkki, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”ROS” merkinnän ”20” yläpuolella yhdellä puolella, halkaisijaltaan 9 mm.

Rosuvastatin Xiromed 40 mg kalvopäällysteinen tabletti: Pinkki, ovaali, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”ROS” yhdellä puolella ja merkintä ”40” toisella puolella, mitoiltaan 6,8 x 11,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygotinen perinnällinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb)

hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömällä keinoilla (kuten liikunnalla, laihdutuksella) 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 on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostus on yksilöllinen ja sitä on säädettävä hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Rosuvastatin Xiromed voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelun aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa suun kautta potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa on otettava huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja haittavaikutusten riski (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmällä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) on harkittava vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri sydänsairauden riski (erityisesti heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat), ja joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4). Erikoislääkärin seuranta 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 hyperkolesterolemiaa sairastavien 6-9-vuotiaiden lasten tavanomainen annoksen vaihteluväli on 5-10 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 10 mg:n suurien annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.
- Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10-17-vuotiaiden lasten tavanomainen annosten vaihteluväli on 5-20 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 20 mg:n suurien 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 hyperkolesterolemiaa 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) lapsen 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 Rosuvastatin Xiromed-tabletteja ei suositella käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille.

Käyttö iäkkäille

Suosittu 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 sairastaville potilaille 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. Rosuvastatin Xiromed on vasta-aiheinen 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 enintään 7. Systeemisen altistuksen suurenemista on kuitenkin havaittu potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4). Rosuvastatiinilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9. Rosuvastatin Xiromed on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Rotu

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisissa potilaissa (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 Rosuvastatin Xiromed-päiväannosta.

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 rabdomyolyysin) riski kasvaa, kun Rosuvastatin Xiromedin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviiri yhdessä atatsanaviirin, lopinaviirin, ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa Rosuvastatin Xiromed-hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa Rosuvastatin Xiromedin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä Rosuvastatin Xiromed-annoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin Xiromed on vasta-aiheinen

- potilaille, joilla on yliherkkyys rosuvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pitkittyneesti korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla jokin seerumin transaminaasiarvo on yli 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 mm:

- kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min).
- kilpirauhasen vajaatoiminta.
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa.
- lihastoksisuus jonkun 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 (etenkin 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 annoksesta. Munuaisten toiminnan arviointia on harkittava osaksi rutiiniseurantaa 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyysia, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Esetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rabdomyolyysitapauksia 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 rabdomyolyysitapauksia on valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu useammin 40 mg annoksesta.

Kreatiiniinaasin (CK) määrittäminen

Määrittämistuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-pitoisuutta ei saa määrittää rasittavan liikunnan jälkeen eikä muiden CK-pitoisuuden suurenemista todennäköisesti aiheuttavien syiden mahdollisesti vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-lähtöpitoisuus on huomattavasti suurentunut (> 5 x viitealueen yläraja), on pitoisuus tarkistettava 5–7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-lähtöpitoisuus on tarkistettunakin yli 5 x viitealueen ylärajan.

Ennen hoitoa

Kuten muita HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa rosuvastatiinia potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyyysille 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 rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohta 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille hoitoa sen riskit ja mahdolliset hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-pitoisuus on lähtötilanteessa huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja).

Hoidon aikana

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-pitoisuus on määritettävä ja hoito keskeytettävä, jos CK-pitoisuus on huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin ≤ 5 x viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-pitoisuus normalisoituu, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin Xiromedia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei tarvitse rutiinomaisesti seurata CK-pitoisuutta.

Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisena immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniinaasiarvot, 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 ilmaantuvuuden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolytyypisten sienilääkkeiden, proteaasinstäjäjen 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 lipidipitoisuuksien muutoksen tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatin Xiromed -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilaille, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon

ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta ilmenee. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Rosuvastatin Xiromed -valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

Rosuvastatin Xiromed-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on myopatiaan viittaavia akuutteja, vakavia 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 Rosuvastatin Xiromedia 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. Rosuvastatin Xiromed-hoito on keskeytettävä tai annosta pienennettävä, jos seerumin transaminaasiarvo on yli 3 x viitealueen yläraja. Markkinoille tulon jälkeen vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useammin 40 mg:n annoksesta.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefrootinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, perussairaus on hoidettava ennen Rosuvastatin Xiromed-hoidon 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 rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava Rosuvastatin Xiromed -hoidolla aikaansaataavasta 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 Rosuvastatin Xiromed-annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Laktoosi-intoleranssi

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito on lopetettava.

Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja voisivat aiheuttaa joillekin suuren diabetesriskin ryhmään kuuluville potilaille hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Statiinien suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän

vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6-6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten suositusten mukaisesti.

JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeri oli välillä 5,6-6,9 mmol/l.

Pediatriset potilaat

6-17-vuotiaiden, rosuvastatiinilla lääkittyjen lapsipotilaiden lineaarisen kasvun (pituus), painon, kehon painoindeksin (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 painoindeksiin eikä seksuaaliseen kypsyyteen (ks. kohta 5.1).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

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

Siklosporiini: Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin kokonaisaltistus (AUC) suureni keskimäärin seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin (ks. Taulukko 1). Rosuvastatin Xiromed 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 altistusta rosuvastatiinille (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 AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja C_{max}-arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatin Xiromedin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan Rosuvastatin Xiromedin annosta muutetaan huolellisesti odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

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

Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia, muuta fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksien (≥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.). Myös näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

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

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

Erytromysiini: Rosuvastatin Xiromedin 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 Rosuvastatin Xiromedin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, Rosuvastatin Xiromed-annosta on muutettava. Rosuvastatin Xiromed -aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatin Xiromedin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei todennäköisesti ylitä altistusta, jonka tuottaa Rosuvastatin Xiromed 40 mg päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi Rosuvastatin Xiromed 20 mg ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen suurenema) ja Rosuvastatin Xiromed 10 mg ja atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä (3,1-kertainen suurenema).

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa 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 ↑
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8-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 ↑

Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ ritonaviri 100 mg kerran päivässä/ dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1- kertainen ↑
Klopidogreeli aloitusannos 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/ritonaviri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5- kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviri 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/ritonaviri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitatsaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silimariini 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, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20% ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47% ↓
<p>* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.</p> <p>Suureneminen “↑”,ei muutosta “↔”,pieneneminen “↓”.</p> <p>** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet</p>		

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiiniantagonistit: Hoidettaessa K-vitamiiniantagonisteja (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen suurentamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatin Xiromed-hoidon 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 ei ole rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettistä tietoa, 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 merkittäviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Fusidiinihappo

Rosuvastatiinilla ja fusidiinihapolla ei ole tehty interaktiotutkimuksia.

Myopatian, mukaan lukien rابدomyolyysin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rابدomyolyysiiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, Rosuvastatin Xiromed -hoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (**ks. myös kohta 4.4**).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin Xiromed on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Raskaus

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

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

Imetys

Rotissa 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 kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Rosuvastatiinin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini vaikuttaisi näihin kykyihin. Kuljetettaessa ajoneuvoa tai käytettäessä koneita on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua hoidon aikana.

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.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin ja laajaan kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen. Jäljempänä luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti (system organ class, SOC). Haittatapahtumien esiintyvyys on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2. Kliinisiin tutkimuksiin ja kauppaan tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia		

<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Huimaus			Polyneuropatia Muistin menetys	Perifeerinen neuropatia Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>mistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä

<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihastrepeämä	Nivelkipu	Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus				Turvotus
¹ Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m ² , kohonneet triglyseridiarvot, aiemmin todettu korkea verenpaine).					

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana liuskatestin arvosta 0 tai ”juuri havaittava”, arvoon ”++” tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Lievä suurenema arvosta 0 tai ”juuri havaittava” arvoon ”+” oli todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteinuria vähenee ja katoaa yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut tiedot eivät ole toistaiseksi osoittaneet syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla. Kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rabdomyolyyysiä, 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 -pitoisuuden nousu; useimmiten kyse oli lievistä, oireettomista ja ohimenevistä tapauksista. Jos CK -pitoisuus on suurentunut (> 5 kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

Maksaan kohdistuvat vaikutukset: Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden transaminaasiarvot ovat suurentuneet annoksesta riippuvaisesti. 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).

Rabdomyolyyssia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useammin 40 mg annoksesta.

Pediatriiset potilaat: Kreatiini-kinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja lihasoireita havaittiin liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeen useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 kreatiini-kinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 kolesteroliprekursori 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Taulukko 3. Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)

Annos	N	LDL - Kolesteroli	Kokonais - kolesteroli	HDL - kolesteroli	TG	Ei-HDL Kolesteroli	Apo B	ApoA-I
<i>Lumelääke</i>	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 saavutetaan 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 myöskään riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia).

Kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % potilaista, joita hoidettiin 10 mg:lla rosuvastatiinia, saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435:n heterosyygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan rosuvastatiini -annosta suurennettiin ennalta määrätystä 20 mg:sta 80 mg:aan. Rosuvastatiini vaikutti kaikilla annoksilla suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitetasoon saavuttamiseen. Kun annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä, LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL -kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

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

Pienellä potilasmäärällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoidon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloituun kliiniseen kaksoissokko- ja 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 subkliininen ateroskleroosi. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkittävästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumelääkkeeseen 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-merkittävä]) rosuvastatiinia saaneilla verrattuna lumeryhmän 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:n kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri 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 17802 miestä (≥ 50 -vuotiaita) ja naisia (≥ 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 riskipisteitys oli > 20 % (1558 tutkimushenkilöä), kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin yhdistetty päätetapahtuma väheni merkittävästi ($p=0,028$) rosuvastatiinia saaneilla tutkimushenkilöillä 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 alaryhmässä, jossa tutkimushenkilöiden (yhteensä 9302 tutkimushenkilöä) lähtötason SCORE-riskipisteitys oli ≥ 5 % (ekstrapoloitu siten, että se sisältää yli 65-vuotiaat henkilöt) kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin yhdistetty päätetapahtuma väheni merkittävästi ($p=0,0003$) rosuvastatiinia saaneilla tutkimushenkilöillä 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 % rosuvastatiinia saaneilla, 0,2 % lumelääkeryhmässä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinia saaneilla, 0,02 % lumelääkeryhmässä) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinia saaneilla, 0,03 % lumelääkeryhmässä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinia saaneilla, 8,6 % lumelääkeryhmässä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinia saaneilla, 7,2 % lumelääkeryhmässä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinia saaneilla, 6,9 % lumelääkeryhmässä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinia saaneilla, 6,6 % lumelääkeryhmässä).

Pediatriiset 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 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 annostusta säädettiin korkeintaan 20 mg:aan kerran vuorokaudessa 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 painoindeksiin tai seksuaaliseen kypsytyteen (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 lipoproteiini muuttujien 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 kypsytyteen ei havaittu, kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 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 kuuden viikon lumehoitojakson jälkeen, säilyi 12 viikkoa jatkuneen hoidon ajan. Yhdellä potilaalla todettiin myös LDL-kolesterolin (8,0 %), kokonaiskolesterolin (6,7 %) ja non-HDL-kolesterolin (7,4 %) laskeneen edelleen, kun potilas oli saanut 6 viikon ajan hoitoa 40 mg:n annoksilla annostitrauksen jälkeen.

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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rosuvastatiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ja sydän-verisuonitapahtumien ehkäisyyn (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus 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-desmetyylimetaboliitin aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuodolla ei uskota olevan kliinistä vaikutusta. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana (tästä osa on imeytynyt ja osa imeytymättä), ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy 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 membraanikuljettajaproteiinin välityksellä. Tällä kuljettajaproteiinilla on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatiossa maksassa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu toistuvassa päivittäisessä annostelussa.

Erityisryhmät:

Ikä ja sukupuoli: Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan 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}-mediaaniarvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla AUC- ja C_{max}-arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Ympäristön ja geneettisten tekijöiden vaikutusta kyseiseen farmakokineettiseen eroon ei ole selvitetty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja mustaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä 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 kreatiinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisin 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 rosuvastatiinialtistuksessa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat ≤ 7. Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, systeeminen altistus rosuvastatiinille kuitenkin suureni. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Käytöstä potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9, ei ole kokemuksia.

Geneettinen polymorfismi: OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien, myös rosuvastatiinin, jakautumiseen. Potilailla, joilla on geneettinen 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- genotyyppeihin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä Rosuvastatin Xiromed -annosta.

Pediatriiset potilaat: Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joihin osallistui 10-17-vuotiaita ja 6-17-vuotiaita heterotsygoottista familiaalista 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, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisiä altistuksia vastaavilla altistuksilla esiin tulleita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta

vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset toistuvien annosten toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä vähäisemmässä määrin 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, kun annokset olivat emolle toksisia ja systeemiset altistukset ylittivät terapeuttisen altistuksen moninkertaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi, titaanioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain vahvuus 5 mg)
Punainen rautaoksidi (E172) (vahvuudet 10 mg, 20 mg ja 40 mg)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 34916
10 mg: 34917
20 mg: 34918
40 mg: 34919

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.05.2019