

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twicor 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Twicor 20 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Twicor 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (kalsiumsuolamuodossa) ja 10 mg etsetimibiä.

Twicor 20 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (kalsiumsuolamuodossa) ja 10 mg etsetimibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Twicor 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Pinkinvärinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 10,1 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu ”AL”.

Twicor 20 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Pinkinvärinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 10,7 mm ja jonka kumpikin puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Twicor on tarkoitettu primaarin hyperkolesterolemian hoitoon ruokavalion lisänä korvaavaksi hoidoksi aikuispotilaille, joiden sairaus on riittävässä hoitotasapainossa hoidolla, joka koostuu samoista vaikuttavista aineista erillisinä valmisteina samoina annoksina, joita yhdistelmävalmiste sisältää.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaan on noudatettava asianmukaista lipidipitoisuutta alentavaa ruokavaliota, ja ruokavalion noudattamista pitää jatkaa Twicor-hoidon aikana.

Twicor-annostus on 10/10 mg – 20/10 mg. Suositeltu annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti määrättyä tablettivahvuutta aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Twicor ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

Hoidon pitää olla yksilöllinen lipidien kohdepitoisuuden, suositellun hoitotavoitteen ja potilaan vasteen mukaan. Annosta voidaan tarvittaessa säätää 4 viikon hoidon jälkeen.

Twicor 10 mg/10 mg ei sovi potilaille, jotka tarvitsevat 20 mg:n rosuvastatiiniannoksia.

Twicor pitää ottaa joko viimeistään 2 tuntia ennen sappihappoja sitovan lääkeaineen ottamista tai aikaisintaan 4 tunnin kuluttua sen ottamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Twicor-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Käyttö iäkkäille potilaille

Suosittelun aloitusannos > 70-vuotiaille potilaille on 5 mg rosuvastatiinia (ks. kohta 4.4).

Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Jos potilaalla on lievää munuaisten vajaatoimintaa, annosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min), suositeltu aloitusannos on 5 mg rosuvastatiinia. Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

Jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, kaikkien rosuvastatiiniannosten käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Jos potilaalla on lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pisteet 5–6), annostusta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaalla on keskivaikkea (Child–Pugh-pisteet 7–9) tai vaikeaa (Child–Pugh-pisteet > 9) maksan vajaatoimintaa, Twicor-hoitoa ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Twicor on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Etninen tausta

Aasialaisilla tutkittavilla on havaittu suurentuneita systeemisiä rosuvastatiinialtistuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Aasialaista syntyperää oleville potilaille suositeltu aloitusannos on 5 mg rosuvastatiinia.

Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

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, rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4). Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rbdomyolyysin) riski kasvaa, kun Twicor-tablettien kanssa annetaan samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita, joilla on yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien kanssa ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviirin käyttö yhdistelmänä atatsanaviirin, lopinaviirin ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Aina kun mahdollista, on harkittava vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa Twicor-hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden käyttöä yhdessä Twicor-tablettien kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

Twicor pitää ottaa joka päivä kerran päivässä samaan aikaan päivästä aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Kalvopäällysteinen tabletti pitää niellä kokonaisena veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Twicor on vasta-aiheista

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttaville aineille (rosuvastatiini, etsetimibi) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi koholla olevat seerumin transaminaasiarvot, ja potilaille, joilla jokin transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan (ks. kohta 4.4)
- raskauden ja imetyksen aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä asianmukaista ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6)
- potilaille, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 5.2)
- potilaille, joilla on myopatia (ks. kohta 4.4)
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rbdomyolyysia, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rbdomyolyysitapauksia. Rbdomyolyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään tai kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän rbdomyolyysin riski. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu kreatiinikinaasipitoisuuden perusteella, on heti lopetettava etsetimibin tai statiinin käyttö tai sellaisten muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö, joihin tiedetään liittyvän tavanomaista suurempi rbdomyolyysin riski. Kaikkia hoidon aloittavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä lääkäriin selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8).

Maksavaikutukset

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibiä on annettu yhdessä jonkin statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [$\geq 3x$ viitearvojen yläraja (ULN)].

Maksan toimintaa mittaavat laboratoriotutkimukset suositellaan tekemään kolme kuukautta rosuvastatiinihoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito pitää keskeyttää tai annosta pienentää, jos seerumin transaminaasiarvo on yli kolminkertainen viitealueen ylärajaan nähden.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefroottinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, perussairaus pitää hoitaa ennen Twicor-hoidon aloittamista.

Twicor-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien vaikutuksia näihin potilaisiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Maksasairaus ja alkoholi

Twicor-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai potilaalla on ollut maksasairaus.

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.).

Kreatiinikinaasin määrittäminen

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

Ennen hoitoa

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Twicor-tabletteja potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

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

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt tulee arvioida tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5x viitealueen yläraja).

Hoidon aikana

Potilaita pitää neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai kuumeeseen. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla (> 5x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikea-asteisia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin < 5x viitealueen yläraja). Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiinimaisesti seurata.

Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu hyvin harvoin immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle kliinisesti tyypillistä on proksimaalinen

lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiinihappokinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisten tutkimusten 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 fibrinihappojohdosten (mukaan lukien gemfibrotsili), siklosporiinin, nikotiinihapon, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasin estäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Twicor-tablettien ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Twicor-tablettien ja fibraattien yhdistelmällä saatavien lipidipitoisuuksien muutosten hyödyt pitää arvioida tarkoin yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin nähden.

Twicor-tabletteja ei pidä käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rbdomyolyyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttihäiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

Fusidiinihappo

Twicor-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rbdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiineja 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, Twicor-valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. Twicor-valmistetta käyttämällä alentuneesta lipidipitoisuudesta saatavaa hyötyä on arvioitava proteaasin estäjiä saavilla HIV-potilailla mahdolliseen plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ellei annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Fibraatit

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu.

Jos Twicor-tabletteja ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Twicor-hoito, INR-arvoa (International Normalised Ratio) pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Siklosporiini

Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

Etninen tausta

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

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). Jos arvellaan, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito tulee lopettaa.

Diabetes mellitus

Jotkut tiedot viittaavat siihen, 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 tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6–6,9 mmol/l, painoindeksi [BMI] > 30 kg/m², 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 paastoverensokeri oli 5,6–6,9 mmol/l.

Pediatriset potilaat

Twicor-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu, eikä sitä siksi suositella tälle ikäryhmälle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet

Siklosporiini: Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) suureni keskimäärin seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin (ks. kohta 4.3).

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Twicor on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3).

Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa etsetimibiä yksin saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (n = 17) todettuihin pitoisuuksiin verrattuna. Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle verrattuna kontrolliryhmään, joka sai pelkästään etsetimibiä. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa nosti siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n lasku – 51 %:n nousu) verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta.

Yhdistelmät, joita ei suositella

Proteaasin estäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinialtistusta (ks. taulukko kohdassa 4.5). 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. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiiniannosta muutetaan

odotettavissa olevan rosuvastatiinialistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4 sekä taulukko kohdassa 4.5). Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa tai annosta säätää vain samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla. Yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan siirtyä sen jälkeen, kun annostus on säädetty yhdistelmävalmisteen tablettivahvuutta vastaavaksi.

Kuljettajaproteiinien estäjät: Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin, substraatti. Twicor-valmisteen samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksien ja myopatiariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4 sekä taulukko kohdassa 4.5).

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipidipitoisuuksia pienentävät lääkkeet: Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksena rosuvastatiinin C_{max} ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

Gemfibrotsiilin samanaikainen antaminen nosti jonkin verran etsetimibin kokonaispitoisuuksia (noin 1,7-kertaiseksi).

Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia rosuvastatiinin ja fenofibraatin välillä ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voi kuitenkin esiintyä. Fenofibraatin samanaikainen antaminen nosti jonkin verran etsetimibin kokonaispitoisuuksia (noin 1,5-kertaiseksi).

Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti annetaan fenofibraattia tai muita fibraatteja, myopatian riski lisääntyy. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa.

Lääkäreiden tulisi ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden vaara fenofibraattia ja etsetimibiä saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos etsetimibiä ja fenofibraattia saavilla potilailla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8). Etsetimibin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu. Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, ja aiheuttaa siten sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi nosti joskus sapsen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen vaaraa ei voida sulkea pois.

Fusidiinihappo: Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyysia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla. Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

Muut yhteisvaikutukset

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

Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä, mutta ei vaikuttanut etsetimibin biologiseen hyötyosuuteen. Hidastuneen imeytymisen ei katsota olevan kliinisesti oleellista.

Erytromysiini: Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC_{0-t} -arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 30 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

Sytokromi P450 -entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei estä eikä indusoi sytokromi P450 -isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi näiden isoentsyymien heikko

substraatti. Näin ollen sytokromi P450 -isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia ei ole oletettavasti esiinny. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n estäjä).

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 (CYP) -entsyymejä. Etsetimibillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 tai N-asetyylitransferaasin välityksellä.

K-vitamiinin estäjät: K-vitamiinin estäjä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) ja rosuvastatiinia samanaikaisesti saavien potilaiden hoidossa rosuvastatiini saattaa muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR) hoidon alussa ja annoksen suurentamisen aikana. Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti. Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut varfariinin biologiseen hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu INR-arvon nousua potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Twicor-hoito, INR-arvoa pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Ehkäisytablettivalmisteet ja hormonikorvaushoito: Rosuvastatiinin ja ehkäisytablettivalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreenin AUC-arvoa 34 %. Suurentuneet pitoisuudet plasmassa pitää ottaa huomioon ehkäisytablettivalmisteannosta valittaessa. Koska rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole farmakokineettisiä tietoja, 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. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreenin) farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana.

Kolestyramiini: Kolestyramiini pienensi etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Statiinit: Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun etsetimibiä annettiin yhdessä atorvastatiinin, simvastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin kanssa.

Muut lääkevalmisteet: Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia rosuvastatiinin ja digoksiinin välillä ei oletettavasti esiinny. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana. Etsetimibin kanssa samaan aikaan annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin biologiseen hyötyosuuteen.

Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko jäljempänä):

Kun rosuvastatiinin kanssa on käytettävä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, annoksia on muutettava. Aloitusannos on 5 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa, jos altistus (AUC) suurenee oletettavasti noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on säädettävä siten, että oletettu rosuvastatiinialtistus ei

todennäköisesti ylitä altistusta, joka saadaan rosuvastatiinin 40 mg:n vuorokausiannoksesta ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi 20 mg:n rosuvastatiiniannos ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja 10 mg:n rosuvastatiiniannos ja atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä (3,1-kertainen).

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiinin annostus	Muutos rosuvastatiinin AUC-arvossa*
Siklosporiini 75 mg 2x/vrk – 200 mg 2x/vrk, 6 kuukautta	10 mg 1x/vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg 1x/vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg 1x/vrk, 7 vrk	10 mg, kerta-annos	2,8-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg 2x/vrk, 17 vrk	20 mg 1x/vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg 1x/vrk	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg / paritapreviiri 150 mg / ritonaviiri 100 mg 1x/vrk / dasabuviiri 400 mg 2x/vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg / elbasviiri 50 mg 1x/vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg / pibrentasviiri 120 mg 1x/vrk, 7 vrk	5 mg 1x/vrk, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2x/vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1x/vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg / ritonaviiri 100 mg 2x/vrk, 7 vrk	10 mg 1x/vrk, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg / ritonaviiri 200 mg 2x/vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2x/vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1x/vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg / ritonaviiri 100 mg 2x/vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitasaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg 3x/vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3x/vrk, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg 1x/vrk, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2x/vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg 1x/vrk, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4x/vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20 % ↓
Baikaliini 50 mg 3x/vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓
Regorafenibi 160 mg 1x/vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑

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

Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.

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

** Useita yhteisvaikutustutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Twicor on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää asianmukaista ehkäisyä.

Raskaus

Rosuvastatiini:

HMG-CoA-reduktaasientsyymin estymisestä mahdollisesti aiheutuva riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen muut biosynteesituotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista on saatu niukasti näyttöä lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Jos Twicor-tabletteja käyttävä nainen tulee raskaaksi, hoito on lopetettava heti.

Etsetimibi:

Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa.

Etsetimibillä yksinään tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion ja sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Rosuvastatiini:

Rosuvastatiini erittyy rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö rosuvastatiini ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.3).

Etsetimibi:

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että etsetimibi erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittyykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibi ei vaikuta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Twicor-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tutkimuksia rosuvastatiinin ja/tai etsetimibin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvon kuljettamisen ja koneiden käyttämisen yhteydessä on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinihoitoa saaneista potilaista vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten vuoksi.

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä annettiin annoksina 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä jonkin statiinin kanssa 11 308 potilaalle tai yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibihoidon ja lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibihoidon ja lumehoidon aikana.

Saatavissa olevien tietojen mukaan 1200 potilasta sai kliinisissä tutkimuksissa rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää. Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmään liittyvät hyperkolesterolemiapotilailla yleisimmin esiintyvät yleiset haittavaikutukset ovat suurentuneet maksan transaminaasipitoisuudet, maha-suolikanavan häiriöt ja lihaskipu. Nämä ovat vaikuttavien

aineiden tunnettuja haittavaikutuksia. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta rosuvastatiinin ja etsetimibin välillä ei kuitenkaan voida sulkea pois haittavaikutusten osalta (ks. kohta 5.2).

Haittavaikutustaulukko

Esiintymistiheydet on luokiteltu 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			trombosytopenia ²		trombosytopenia ⁵
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioedeema ²		yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksia ja angioedeema) ⁵
Umpieritys	diabetes mellitus ^{1,2}				
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		heikentynyt ruokahalu ³			
Psyykkiset häiriöt					masennus ^{2,5}
Hermosto	päänsärky ^{2,4} , huimaus ²	parestesiat ⁴		polyneuropatia ² , muistin menetys ²	perifeerinen neuropatia ² , unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet) ² huimaus ⁵ ; parestesiat ⁵
Verisuonisto		kuumat aallot ³ , hypertensio ³			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä ³			yskä ² , hengenahdistus ^{2,5}
Ruoansulatus-elimistö	ummetus ² , pahoinvointi ² , vatsakipu ^{2,3} , ripuli ³ , ilmavaivat ³	dyspepsia ³ , ruokatorven refluksitauti ³ , pahoinvointi ³ , suun kuivuminen ⁴ , gastriitti	haimatulehdus ²		ripuli ² , haimatulehdus ⁵ , ummetus ⁵
Maksa ja sappi			maksan transaminaasi-arvojen suureneminen ²	keltaisuus ² , hepatiitti ²	hepatiitti ⁵ , sappikivitauti ⁵ , sappirakkotulehdus ⁵
Iho ja ihonalainen kudος		kutina ^{2,4} , ihottuma ^{2,4} , urtikaria ^{2,4}			Stevens–Johnsonin oireyhtymä ² , erythema multiforme ⁵
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskipu ^{2,4}	nivelkipu ³ , lihaskouristukset ³ , niskakipu ³ , selkäsärky ⁴ , lihasheikkous ⁴ , raajasärky ⁴	myopatia (mukaan lukien myosiitti) ² , rhabdomyolyysi ² , lupuksen kaltainen oireyhtymä, lihasrepeämä	nivelsärky ²	immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia ² , jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä ² , nivelkipu ⁵ ,

					lihaskipu ⁵ , myopatia/ rabdomyolyysi ⁵ (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatie				verivirtsaisuus ²	
Sukupuolielimet ja rinnat				gynekomastia ²	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus ² , väsymys ³	rintakipu ³ , kipu ³ , voimattomuus ⁴ ; perifeerinen edeema ⁴			edeema ² , voimattomuus ⁵
Tutkimukset	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo ⁴	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo ³ ; kohonnut veren kreatiinikinaasi- pitoisuus ³ , kohonnut gamma- glutamyyli- transferaasi- pitoisuus ³ , poikkeavuudet maksan toiminta- kokeissa ³			

¹ Rosuvastatiiniin liittyvät; yleisyys riippuu siitä, onko riskitekijöitä vai ei (verensokeripitoisuus paastotilassa $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi [BMI] > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).

² Rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja laajaan markkinoillaolon aikaiseen käyttökokemukseen.

³ Esetimibimonoterapia. Haittavaikutuksia havaittiin etsetimibiä saaneilla potilailla (N = 2 396), ja niitä esiintyi enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (N = 1 159).

⁴ Esetimibi yhdessä jonkin statiinin kanssa. Haittavaikutuksia havaittiin potilailla, jotka saivat etsetimibiä yhdessä jonkin statiinin kanssa (N = 11 308), ja niitä esiintyi enemmän kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla (N = 9 361).

⁵ Markkinoillaolon aikana raportoidut etsetimibin muut haittavaikutukset. Nämä haittavaikutukset on tunnistettu spontaaniraportoinnista, joten niiden todellista esiintyvyyttä ei tiedetä eikä voida arvioida.

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutusten esiintyvyys on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteïnuriaa, joka on osoittautunut yleensä 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. Vastaava muutos arvosta 0 tai ”juuri havaittava” 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 proteïnurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on havaittu hematuriaa. Kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

Luustolihasvaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rabdomyolyysiä, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosuvastatiinihoitoa saaneilla potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

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

Maksavaikutukset: Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin 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).

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

Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT \geq 3x viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja lumevalmisteen (0,3 %) käytössä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa näitä esiintyi 1,3 %:lla etsetimibin ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia saaneista potilaista. Arvojen kohoaminen oli yleensä oireetonta eikä siihen liittynyt kolestaasia; arvot palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa (ks. kohta 4.4.).

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kreatiini-kinaasiarvoja (CK), jotka olivat > 10x viitearvojen yläraja 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat lumevalmistettä, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %), jotka saivat etsetimibiä ja statiinia yhdessä sekä 4 potilaalla 929:stä (0,4 %), jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt enempää myopatiaa tai rabdomyolyysejä kuin oleellisiin vertailuhoitoin (lumelääke tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Twicor-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.1).

Rosuvastatiini:

Kreatiini-kinaasiarvojen nousua > 10x 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). Muilta osin rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Etsetimibi:

Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat)

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatrisia (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (\geq 3x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiini-kinaasiarvoja (\geq 10x ULN) ei todettu. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (\geq 3x viitealueen yläraja [ULN] peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiini-kinaasiarvojen (\geq 10x ULN) osalta vastaavat luvut olivat 2 %

(2 potilasta) ja 0 %. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu. Nämä tutkimukset eivät soveltuneet lääkkeiden harvinaisten haittavaikutusten arviointiin.

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
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rosuvastatiinin yliannoksesta ei ole julkaistuja kirjallisuustietoja.

Ei ole spesifistä hoitoa, jos potilas on ottanut rosuvastatiiniyliannoksen.

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle koehenkilölle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä annettiin oraalisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5000 mg/kg ja koirille 3000 mg/kg. Etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu muutamia, ja useimpiin niistä ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia.

Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Maksan toimintaa ja kreatiiniinikinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet; HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: C10BA06

Rosuvastatiini

Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesterolin esimuodoksi 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 seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Se pienentää myös ApoB:n, nonHDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta

(ks. taulukko 1). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL sekä muu kuin HDL-kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-I.

Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi Iia ja Iib)
(korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)

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

Hoitovaste saavutetaan 1 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saadaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Etsetimibi

Etsetimibi kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien kasviterolien imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on tehokas suun kautta annettuna, ja sen vaikutusmekanismi poikkeaa muiden kolesterolia alentavien lääkeaineryhmien (esim. statiinien, sappihappoja sitovien aineiden [resiinien], fibraattijohdosten ja kasvistanolien) vaikutusmekanismeista. Etsetimibin vaikutuskohde molekyylitasolla on sterolien kuljettaja, NiemannPick C1 Like 1 (NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan; statiinit vähentävät kolesterolin synteesiä maksassa ja yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä tutkittiin prekliinisessä tutkimussarjassa. Etsetimibi esti ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiovaskulaarinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannollisia kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolipitoisuuteen. Etsetimibi annettuna yhdessä jonkin statiinin kanssa pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

Rosuvastatiinin ja etsetimibin samanaikainen käyttö

Kliininen teho

Kuusi viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin etsetimibin (10 mg) turvallisuutta ja tehoa, kun se lisättiin vakioannoksina käytettyyn rosuvastatiinihoitoon. Tutkimuksessa vertailtiin rosuvastatiiniannoksen suurentamista 5 mg:sta 10 mg:aan tai 10 mg:sta 20 mg:aan (n = 440). Yhdistetyt tiedot osoittivat, että 5 mg:n tai 10 mg:n vakioannoksina käytettyyn rosuvastatiinihoitoon lisätty etsetimibi pienensi LDL-

kolesterolipitoisuutta 21 %. Rosuvastatiiniannoksen kaksinkertaistaminen 10 mg:sta 20 mg:aan sitä vastoin pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta 5,7 % (ryhmien välinen ero 15,2 %, p-arvo < 0,001). Erikseen tarkasteltuna etsetimibin ja 5 mg:n rosuvastatiiniannoksen yhdistelmä pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta enemmän kuin 10 mg:n rosuvastatiiniannos (12,3 %:n ero, p-arvo < 0,001), etsetimibin ja 10 mg:n rosuvastatiiniannoksen yhdistelmä pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta enemmän kuin 20 mg:n rosuvastatiiniannos (17,5 %:n ero, p-arvo < 0,001).

Kuusi viikkoa kestänyt satunnaistettu tutkimus oli suunniteltu selvittämään 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli suuri sepelvaltimotaudin riski (n = 469), kun annos otettiin yksinään tai yhdistelmänä 10 mg:n etsetimibiannoksen kanssa. Merkittävästi useampi potilas, joka sai rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää, verrattuna pelkkää rosuvastatiinia saaneisiin saavutti ATP III -ohjeiston mukaisen LDL-kolesterolin tavoitearvonsa (< 100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, p-arvo < 0,001). 40 mg:n rosuvastatiiniannos paransi tehokkaasti tämän suuren riskin potilasjoukon aterogeenistä lipidiprofilia.

Satunnaistetussa, avoimessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin LDL-pitoisuuden pienenemistä kussakin hoitoryhmässä (10 mg rosuvastatiinia ja 10 mg etsetimibiä, 20 mg rosuvastatiinia ja 10 mg etsetimibiä, 40 mg simvastatiinia ja 10 mg etsetimibiä, 80 mg simvastatiinia ja 10 mg etsetimibiä). Pieniä rosuvastatiiniannoksia sisältäneiden yhdistelmien käytössä todettu pitoisuuden pieneneminen lähtötilanteesta oli 59,7 %, mikä on merkitsevästi parempi verrattuna 55,2 %:iin pieniä simvastatiiniannoksia sisältäneiden yhdistelmien käytössä (p-arvo < 0,05). Hoito suurilla rosuvastatiiniannoksia sisältäneillä yhdistelmillä pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta 63,5 % verrattuna 57,4 %:n pienenemiseen suurilla simvastatiiniannoksia sisältäneiden yhdistelmien käytössä (p-arvo < 0,001).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Twicor-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kohonneiden kolesterolipitoisuuden hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Rosuvastatiinia ja etsetimibiä sisältävä yhdistelmähoito

10 mg:n rosuvastatiiniannoksen ja 10 mg:n etsetimibiannoksen samanaikainen käyttö suurensi hyperkolesterolemiapotilailla rosuvastatiinin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta rosuvastatiinin ja etsetimibin välillä ei voida sulkea pois haittavaikutusten osalta.

Rosuvastatiini

Imeytyminen: Rosuvastatiinin maksimipitoisuudet 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 sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymien heikoksi substraatiksi; näistä CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein, ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut metaboliitit ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylimetaboliitin aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään kliinisesti inaktiivisena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuudesta 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 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasman puhdistuman 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 eliminaatiossa maksasta.

Lineaarisuus: Rosuvastatiinin systeeminen altistus suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokineettiset parametrit eivät muutu useiden vuorokaudessa otettujen annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli: Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti oleellisesti rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai pienempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. kohta ”Pediatriiset potilaat” jäljempänä).

Etninen tausta: Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin arvoihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja C_{max} -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja mustaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ($CrCl < 30$ 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, rosuvastatiinin pitoisuuksissa ei todettu muutosta potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet olivat ≤ 7 . Kahden potilaan, joiden Child–Pugh-pisteet olivat 8 ja 9, systeeminen altistus rosuvastatiinille suureni. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child–Pugh-pisteet olivat pienemmät.

Tutkittavista, joiden Child–Pugh-pisteet olivat > 9 , ei ole kokemusta.

Geneettinen polymorfismi: OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien, rosuvastatiinin mukaan lukien, soluunottoon. 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 -genotyyppiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä Twicor-annosta.

Pediatriiset potilaat:

Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10–17-vuotiaita ja toiseen 6–17-vuotiaita heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa

sairastavia pediatria potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatria potilailla altistus näyttää olevan vastaava tai pienempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

Etsetimibi

Imeytyminen: Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta annettaessa ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin maksimipitoisuus 4–12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektioneesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin biologiseen hyötyosuuteen. Etsetimibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Jakautuminen: Etsetimibi sitoutuu 99,7-prosenttisesti ja etsetimibiglukuronidi 88–92-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio: Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation (II vaiheen reaktio) kautta ja erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu hyvin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa tavatut lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet, ja etsetimibin osuus on noin 10–20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus noin 80–90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kierrosta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Eliminaatio: Tutkittaville suun kautta annetun ^{14}C -etsetimibiannoksen (20 mg) jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuus vastasi noin 93 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ulosteeeseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavaa radioaktiivisuutta.

Erytisryhmät

Ikä ja sukupuoli: Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) elimistöissä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi (noin 20 %) kuin miehillä. LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla vertailukelpoiset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun etsetimibiä annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ($n = 8$; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin ($n = 9$) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhdellä tämän tutkimuksen potilaalla (munuaissierropotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta: Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pisteet 5 tai 6) sairastavilla potilailla noin 1,7-kertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Keskiarvoa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pisteet 7–9) sairastaville potilaille tehdyssä 14 päivän moniannostutkimuksessa (10 mg/vrk) etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli ensimmäisenä ja neljäntenätoista tutkimuspäivänä noin 4-kertainen terveiden koehenkilöiden vastaavaan arvoon verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa

lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibipitoisuus vaikuttaa keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pisteet > 9) sairastaviin potilaisiin, Twicor-tabletteja ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat:

Etsetimibin farmakokinetiikka on samanlainen 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH-, HeFH- ja sitosterolemiapotilaat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä vaikutuksista olivat voimakkaampia kuin pelkän statiinilääkityksen aikana. Tämän katsotaan johtuvan yhdistelmähoitoon liittyvistä farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasoilla, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeutiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

In vivo- ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei ollut rotille teratogeeninen. Tiineillä kaniineilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä).

Rosuvastatiini: Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG-geeniin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi apinoilla ja koirilla havaittiin suuremmilla annoksilla kivistoksisuutta. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja joiden yhteydessä systeeminen altistus ylitti hoitoannoksista aiheutuvan altistuksen moninkertaisesti.

Etsetimibi: Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittämissä eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia missään kohde-elimissä. Koirilla, jotka saivat etsetimibiä ($\geq 0,03$ mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapen kolesterolipitoisuus nousi 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibiä enintään 300 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan havaittu normaalia runsaampaa sappikivien muodostumista eikä muita vaikutuksia maksaan ja sappeen. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Etsetimibin terapeutiseen käyttöön liittyvää sappikivien muodostumisen riskiä ei voida sulkea pois.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukkaesteen, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rosuvastatiini - tablettiäidin

Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Meglumiini

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E 341)

Krospovidoni (E 1202)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)

Natriumstearyylifumaraatti

Etsetimibi – tablettiäidin

Mannitoli (E 421)

Butyylihydroksianisoli (E 320)

Natriumlauryylisulfaatti (E 487)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Povidoni (K-30) (E 1201)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 4000

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Twicor 10 mg/10 mg: 3 vuotta

Twicor 20 mg/10 mg: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Twicor 10 mg/10 mg ja 20 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Finland Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Twicor 10 mg/10 mg: 35495

Twicor 20 mg/10 mg: 35494

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.5.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2020