

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 heterotsygoottinen 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 hyperkolesterolemiata 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 hyperkolesterolemiata 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 hyperkolesterolemiata 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 pediatrisille 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 rosuvastatiini-altistusta (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 rابدomyolyysin) 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/rابدomyolyysille 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 rابدomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rابدomyolyysitapauksia 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 rابدomyolyysitapauksia on valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu useammin 40 mg annoksesta.

Kreatiinikinaasin (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 kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Rosuvastatin Xiromed -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

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, proteaasinstäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatiinin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan 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 vuorokauteen fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyssia (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 nefroottinen 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 ritonaviriiniin. 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 yleiskunnan 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).

Vaikeat ihoreaktiot

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Rosuvastatin Xiromed käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt Rosuvastatin Xiromed käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa Rosuvastatin Xiromed ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

Kuljettajaproteiinien estäjät: Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. 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 mekanismeja 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 annoksina (≥ 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 hyperkolesterolemiaapotilailla (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; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa *
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1- kertainen ↑
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/ ritonaviiri 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/ritonaviiri 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/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5- kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4- kertainen ↑

Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4- kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	**1,4- kertainen ↑
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	**1,2- kertainen ↑
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
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% ↓
Baicaliini 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 norgestreelin 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 rabdomyolyyisin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyisiä (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**).

Tikagrelori: Tikagrelori voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen anto on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiinikinaasipitoisuuksia ja rabdomyolyyisiä. Tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan munuaisten toiminnan ja kreatiinikinaasiarvojen seurantaa.

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
<i>Veri ja imukudos</i>			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) Myasthenia gravis
<i>Silmät</i>					Silmämyastenia

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatuselimi- mistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasi- arvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens- Johnsonin oireyhtymä Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihastrepeämä	Nivelkipu	Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä Immuunivälittei- nen 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 , kohonnut triglyseridiarvo, 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 rhabdomyolyyysiä, 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).

Rhabdomyolyyysiä 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 kreatiinikinaasiarvoja 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-kolesterolin-, kokonaiskolesterolin- 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, kokonaiskolesterolin/HDL sekä muu kuin HDL kolesterolin/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 - Kolesterolin	Kokonais - kolesterolin	HDL - kolesterolin	TG	Ei-HDL Kolesterolin	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 tehoa 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 heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan rosuvastatiini -annosta suurennettiin ennalta määrätysti 20 mg:sta 80 mg:aan. Rosuvastatiini vaikutti kaikilla annoksilla suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen 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 homosygoottista 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 niiasiinihoitoon 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 naista (≥ 60-vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti samaan 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 päätapahtuma väheni merkitsevästi ($p=0,0003$) 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).

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa ($n=176$, joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon ($n=173$, 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10-17-vuotiaat (Tannerin luokitus II-V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat saivat 5, 10 tai 20 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä 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 % rosuvastatiinin 5 mg:n annoksella, 44,6 % rosuvastatiinin 10 mg:n annoksella ja 50,0 % rosuvastatiinin 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-vuotiasta 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 lipoproteiinuuttujen 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 lumehoitajakson 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 pediatristen potilasryhmien homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ja sydän-verisuonitapahtumien ehkäisyyn (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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 heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. kohta ”Pediatriset 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 mustaishoisten 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 kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Maksan vajaatoiminta: Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei 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- genotyyppisiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaalle, 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 pediatria 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 pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. 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 pidioksidi
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi, titaanidioksidi (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 pakkaus koko

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

28.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmdragerad tablett
Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmdragerad tablett
Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmdragerad tablett
Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium).

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat.

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 101,86 mg laktosmonohydrat.

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 96,79 mg laktosmonohydrat.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 193,57 mg laktosmonohydrat.

Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 174,98 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmdragerad tablett: Gul, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med ”ROS” ovanför ”5” på ena sidan, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmdragerad tablett: Rosa, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med ”ROS” ovanför ”10” på ena sidan, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmdragerad tablett: Rosa, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med ”ROS” ovanför ”20” på ena sidan, med diameter 9 mm.

Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmdragerad tablett: Rosa, oval, bikonvex, dragerad tablett, präglad med ”ROS” på ena sidan och ”40” på andra sidan, med måtten 6,8 x 11,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hyperkolesterolemi

Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder med primär hyperkolesterolemi (typ IIa, inkluderande heterozygot familjär hyperkolesterolemi) eller kombinerad hyperlipidemi (typ IIb) som tillägg till diet när effekten av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion eller viktminskning) är otillräcklig.

Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder med homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till diet och annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) eller om sådan behandling inte är lämplig.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms löpa hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1), som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Innan behandling inleds ska patienten sättas på en gängse kolesterolsänkande diet som ska fortsätta under behandlingen. Dosen ska individanpassas utifrån patientens svar på behandlingen och behandlingsmålet, enligt gällande riktlinjer.

Rosuvastatin Xiromed kan tas vid valfri tidpunkt på dagen, med eller utan samtidigt intag av föda.

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 mg eller 10 mg en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med statiner och för patienter som går över från behandling med en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska hänsyn tas till patientens kolesterolnivå och framtida kardiovaskulära risk liksom den potentiella risken för biverkningar (se nedan). Vid behov kan dosjustering till nästa dosnivå göras efter fyra behandlingsveckor (se avsnitt 5.1). En högre grad av biverkningsrapportering har observerats för dosen 40 mg jämfört med lägre doser (se avsnitt 4.8). En sista titrering av dosen till maxdosen 40 mg ska därför endast övervägas för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulär sjukdom (särskilt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi) som inte når sitt behandlingsmål med 20 mg, och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg initieras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

I studien som undersökte prevention av kardiovaskulära händelser var den studerade dosen 20 mg dagligen (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Pediatrikt bruk ska endast hanteras av specialister.

Barn och ungdomar i åldern 6–17 år (Tannerstadium < II–V)

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

För barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är 5 mg en gång dagligen den vanliga startdosen.

- För barn i åldern 6–9 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är den vanliga dosen 5–10 mg peroralt en gång dagligen. Säkerhet och effekt för doser över 10 mg har inte studerats i denna population.
- För barn i åldern 10–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är den vanliga dosen 5–20 mg peroralt en gång dagligen. Säkerhet och effekt för doser över 20 mg har inte studerats i denna population.

Titring ska genomföras på basis av individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, i enlighet med rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar ska påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; denna diet ska fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

För barn i åldern 6–17 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade maximala dosen 20 mg en gång dagligen. Den rekommenderade startdosen är 5–10 mg en gång dagligen beroende på ålder, vikt och tidigare användning av statiner. Titring till den maximala dosen 20 mg en gång dagligen kan genomföras på basis av individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika

patienter, i enlighet med rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar ska påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin inleds; denna diet ska fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med andra doser än 20 mg i denna population.

40 mg-tabletten är ej lämplig för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

Säkerhet och effekt vid användning till barn under 6 år har inte studerats. Rosuvastatin Xiromed rekommenderas därför inte till barn under 6 år.

Användning till äldre

5 mg rekommenderas som startdos för patienter över 70 år (se avsnitt 4.4). I övrigt behövs inga åldersrelaterade dosjusteringar.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min). Dosen 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Användning av Rosuvastatin Xiromed i alla doser är kontraindicerad för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Den systemiska exponeringen för rosuvastatin ökade inte hos patienter med Child-Pugh-score 7 eller lägre. Ökad systemisk exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh-score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). Hos dessa patienter ska bedömning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.4). Det finns ingen erfarenhet från personer med Child-Pugh-score över 9. Rosuvastatin Xiromed är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Etnisk tillhörighet

Ökad systemisk exponering har observerats hos asiater (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter av asiatiskt ursprung. Dosen 40 mg är kontraindicerad för dessa patienter.

Genetiska polymorfismer

Vissa typer av genetiska polymorfismer kan leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter med kända polymorfismer av dessa typer rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin Xiromed.

Dosering till patienter med predisponerande faktorer för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med predisponerande faktorer för myopati (se avsnitt 4.4). Dosen 40 mg är kontraindicerad för vissa av dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) ökar när Rosuvastatin Xiromed ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner (t.ex. ciklosporin och vissa proteashämmare inklusive kombinationer av ritonavir med atazanavir, lopinavir och/eller tipranavir; se avsnitt 4.4 och 4.5). När det är möjligt ska alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, ska tillfällig utsättning av behandling med Rosuvastatin Xiromed övervägas. I situationer där samtidig administrering av Rosuvastatin Xiromed och dessa läkemedel inte kan undvikas, ska nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av Rosuvastatin Xiromed noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin Xiromed är kontraindicerat:

- för patienter som är överkänsliga mot rosuvastatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- för patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, ihållande förhöjningar av aminotransferaser i serum eller vid ökning av aminotransferaser i serum till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).
- för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- för patienter med myopati.
- för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin.
- under graviditet och amning samt för fertila kvinnor som inte använder pålitligt preventivmedel.

40 mg-dosen är kontraindicerad för patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys: Sådana faktorer inkluderar bl.a.:

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min).
- hypotyreos.
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom.
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat.
- alkoholmissbruk.
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå.
- patienter med asiatiskt ursprung.
- samtidig användning av fibrater.

(Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2.)

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Proteinuri, påvisad med urinsticka och främst av tubulärt ursprung, har observerats hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, och har i de flesta fall varit övergående eller intermittent. Proteinuri har inte visats vara prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Den rapporterade frekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter marknadsintroduktionen är högre vid dosen 40 mg. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 40 mg ska en bedömning av njurfunktionen övervägas.

Muskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys, har rapporterats hos patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg. Mycket sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare. En farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas (se avsnitt 4.5) och försiktighet ska iakttas vid samtidig användning.

Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är den rapporterade frekvensen av rabdomyolys i samband med användning av rosuvastatin efter marknadsintroduktionen högre vid dosen 40 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

För att säkerställa korrekt tolkning av mätningresultat ska kreatinkinas (CK) inte mätas efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde sannolikt kan påverka tolkningen av resultatet. Om CK är markant förhöjt (> 5 x övre gränsen för normalvärdet (ULN)) vid baslinjen ska ett nytt prov tas inom 5–7 dagar. Om det upprepade provet bekräftar ett CK-värde på > 5 x ULN vid baslinjen ska behandling inte påbörjas.

Innan behandling

Rosuvastatin, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ska förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys. Sådana faktorer inkluderar:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- situationer där ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

För dessa patienter ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om CK är markant förhöjt (> 5 x ULN) vid baslinjen ska behandling inte påbörjas.

Under behandling

Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper, särskilt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber. CK ska mätas hos dessa patienter. Behandlingen ska avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (> 5 x ULN) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet är ≤ 5 x ULN). Om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala, ska återinsättning av behandling med den lägsta dosen av Rosuvastatin Xiromed eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning övervägas. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogad för asymtomatiska patienter.

Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Rosuvastatin Xiromed ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

I kliniska studier har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det lilla antal patienter som behandlats med rosuvastatin samtidigt med andra läkemedel. En ökad incidens av myosit och myopati har dock setts hos patienter som fått andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrat, däribland gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyra, azolantimykotika, proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil har visat sig öka risken för myopati när det ges samtidigt med vissa HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av rosuvastatin och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåerna genom samtidig användning av rosuvastatin och fibrater eller niacin ska noggrant vägas mot den potentiella risken med sådana kombinationer. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin Xiromed får inte administreras samtidigt med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska uppehåll göras i statinbehandlingen under hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienterna ska rådås att omedelbart uppsöka läkare om de får symtom på svaghet, smärta eller ömhet i musklerna. Statinbehandlingen kan återinsättas 7 dagar efter den sista dosen av fusidinsyra. I undantagsfall, där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska

behovet av samtidig administrering av Rosuvastatin Xiromed och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

Rosuvastatin Xiromed ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som tyder på myopati eller som predisponerar för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotoni, större operation, trauma, svår metabol eller endokrin rubbning eller elektrolytrubbning eller okontrollerade krampanfall).

Levereffekter

Liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare ska Rosuvastatin Xiromed användas med försiktighet av patienter med stort alkoholintag och/eller med leversjukdom i anamnesen.

Leverfunktionstester rekommenderas innan rosuvastatinbehandling påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Rosuvastatin Xiromed ska avbrytas eller dosen sänkas vid förhöjningar av serumaminotransferas över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Den rapporterade frekvensen av allvarliga effekter på levern (främst i form av förhöjda levertransaminaser) efter marknadsintroduktionen är högre vid dosen 40 mg.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreos eller nefrotiskt syndrom ska den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med Rosuvastatin Xiromed påbörjas.

Etnisk tillhörighet

Farmakokinetiska studier visar en ökad exponering hos asiater jämfört med hos kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Proteashämmare

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos patienter som fått rosuvastatin samtidigt med olika proteashämmare i kombination med ritonavir. Hos HIV-patienter som får proteashämmare ska fördelen med lipidsänkning genom användning av Rosuvastatin Xiromed övervägas noggrant och hos patienter som behandlas med proteashämmare ska potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av dosen Rosuvastatin Xiromed. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av Rosuvastatin Xiromed justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Vid misstänkt utveckling av interstitiell lungsjukdom ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukosnivån, vilket hos patienter med hög risk för framtida diabetes kan orsaka en nivå av hyperglykemi som kräver konventionell diabetesvård. Denna risk uppvägs emellertid av den minskade vaskulära risk som följer av statinbehandling och är därför inte skäl att avbryta behandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella riktlinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterade totalfrekvensen av diabetes mellitus 2,8 % för rosuvastatin och 2,3 % för placebo, främst hos patienter med fasteglukos på 5,6 till 6,9 mmol/l.

Pediatrik population

Utvärderingen av linjär tillväxt (kroppslängd), vikt, BMI (kroppsmasseindex) och sekundära tecken på könsmodning enligt Tanners stadiindelning hos rosuvastatinbehandlade pediatrika patienter i åldern 6–17 år är begränsad till en tvåårsperiod. Efter två års studiebehandling påvisades ingen effekt på tillväxt, vikt, BMI eller könsmodning (se avsnitt 5.1).

I en klinisk studie på barn och ungdomar som behandlades med rosuvastatin under 52 veckor observerades förhöjda CK-värden $> 10 \times$ ULN och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet oftare än i kliniska studier på vuxna (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör Rosuvastatin Xiromed avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av Rosuvastatin Xiromed, får behandling med Rosuvastatin Xiromed inte startas hos denna patient.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt administrerade läkemedels effekt på rosuvastatin

Hämmare av transportproteiner: Rosuvastatin är ett substrat för vissa transportproteiner inklusive OATP1B1, som är en transportör ansvarig för upptag i levern, och effluxtransportören BCRP. Samtidig administrering av rosuvastatin med läkemedel som är hämmare av dessa transportproteiner kan leda till ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se tabell 1). Rosuvastatin Xiromed är kontraindicerat för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Proteashämmare: Även om den exakta interaktionsmekanismen är okänd kan samtidig användning av proteashämmare kraftigt öka exponeringen av rosuvastatin (se tabell 1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga visade till exempel samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt med två proteashämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir), en ungefär 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av Rosuvastatin Xiromed och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter att dosjusteringar av Rosuvastatin Xiromed baserade på den förväntade ökade exponeringen för rosuvastatin har övervägts noga (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{max} och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4).

Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat; dock kan en farmakodynamisk interaktion inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare, troligen beroende på att de kan orsaka myopati när de ges som monoterapi. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av ett fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter ska också börja med dosen 5 mg.

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi (tabell 1). En farmakodynamisk interaktion mellan Rosuvastatin Xiromed och ezetimib, som leder till biverkningar, kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig användning av rosuvastatin och en suspension av antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskade när antacida gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte studerats.

Erytromycin: Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en minskning av AUC med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet framkallad av erytromycin

Cytokrom P450-enzym: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. Rosuvastatin är dessutom ett dåligt substrat för dessa enzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-medierad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

Interaktioner som kräver dosjusteringar av rosuvastatin (se även tabell 1): När det är nödvändigt att administrera Rosuvastatin Xiromed tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, ska doserna av Rosuvastatin Xiromed justeras. Börja med en dos på 5 mg en gång dagligen av Rosuvastatin Xiromed om den förväntade ökningen av exponeringen (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av Rosuvastatin Xiromed ska justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin sannolikt inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg Rosuvastatin Xiromed taget utan interagerande läkemedel, till exempel en dos på 20 mg av Rosuvastatin Xiromed tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av Rosuvastatin Xiromed tillsammans med kombinationen atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Tabell 1. Samtidigt administrerade läkemedels effekt på exponeringen för rosuvastatin (AUC; i fallande storleksordning) från publicerade kliniska prövningar		
Samtidigt administrerade läkemedel	Rosuvastatin	Förändring av AUC för rosuvastatin*
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, enkeldos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, enkeldos	3,1-faldig ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, enkeldos	2,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkeldos	2,7-faldig ↑

Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, enkeldos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, enkeldos	2,3-faldig ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-faldig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-faldig ↑
Klopidogrel 300 mg som laddningsdos, följd av 75 mg efter 24 timmar	20 mg, enkeldos	2-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	1,6-faldig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-faldig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, enkeldos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgängligt	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	**1,4-faldig ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg OD, 14 dagar	**1,2-faldig ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagar	10 mg, enkeldos	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, enkeldos	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, enkeldos	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, enkeldos	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, enkeldos	47 % ↓

*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar en enkel kvot mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data som anges som % förändring motsvarar % skillnad i förhållande till rosuvastatin ensamt.

Ökning anges som "↑", ingen förändring som "↔", minskning som "↓".

**Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.

OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Rosuvastatins effekt på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K-antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av rosuvastatin resultera i en ökning av INR (International Normalised Ratio) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller andra kumarinantikoagulantia). Avbruten behandling eller nedtitring av dosen av Rosuvastatin Xiromed kan resultera i sänkning av INR. I dessa fall är lämplig övervakning av INR önskvärd.

Orala antikonceptionsmedel och hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och p-piller resulterade i en ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna ska tas i beaktande vid val av p-pillerdos. Det finns inga farmakokinetiska data från personer som tagit rosuvastatin samtidigt med HRT och en liknande effekt kan därför inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

Digoxin

Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen farmakokinetiskt relevant interaktion med digoxin.

Fusidinsyra

Inga interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har utförts.

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) hos patienter som fått denna kombination har förekommit.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig ska uppehåll i behandlingen med Rosuvastatin Xiromed göras under hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår. **Se även avsnitt 4.4.**

Tikagrelor: Tikagrelor kan orsaka njurinsufficiens och kan påverka utsöndringen av rosuvastatin via njurarna, vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. I vissa fall ledde samtidig administrering av tikagrelor och rosuvastatin till försämrad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys. Njurfunktion och CPK-kontroll rekommenderas vid samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin.

Pediatrik population: Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är inte känd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin Xiromed är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Fertila kvinnor ska använda lämpligt preventivmedel.

Eftersom kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken med hämning av HMG-CoA-reduktas nyttan med behandlingen under graviditet. Djurstudier har givit begränsade belägg för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med Rosuvastatin Xiromed ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

Rosuvastatin utsöndras i mjölk hos råtta. Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjölk (se avsnitt 4.3.)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av rosuvastatins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Baserat på rosuvastatins farmakodynamiska egenskaper är det dock osannolikt att denna förmåga påverkas. Yrsel kan förekomma under behandling, vilket ska beaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen milda och övergående. Mindre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kliniska studier avbröt studien på grund av biverkningar.

Tabell över biverkningar

Baserat på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktionen presenterar följande tabell rosuvastatins biverkningsprofil. Nedan listade biverkningar har klassificerats efter frekvens och organsystem.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande konvention: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar baserade på data från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Trombocytopeni		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem		
<i>Endokrina systemet</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psykiska störningar</i>					Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Yrsel			Polyneuropati Minnesförlust	Perifer neuropati Sömnstörningar (inklusive

					insomni och mardrömmar) Myasthenia gravis
<i>Ögon</i>					Okulär myasteni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					Hosta Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående Buksmärtor		Pankreatit		Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda levertransaminaser	Gulsot Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Klåda Hudutslag Urtikaria			Stevens-Johnsons syndrom Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi		Myopati (inklusive myosit) Rabdomyolys Lupusliknande syndrom Muskelbristning	Artralgi	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation Immunmedierad nekrotiserande myopati
<i>Njuror och urinvägar</i>				Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Gynekomasti	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Asteni				Ödem
¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).					

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar biverkningarna att vara dosberoende.

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Förändring från inget eller spår till ++ eller mer har setts under behandlingen hos < 1 % av dem som fått 10 eller 20 mg och hos ca 3 % av dem som fått 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår till +. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter marknadsintroduktionen fram till idag har inte visat något orsakssamband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom.

Hematuri har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin men data från kliniska studier visar att förekomsten är låg.

Skelettmuskelpåverkan: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt, har rapporterats för samtliga doser av rosuvastatin och särskilt vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående. Vid förhöjda CK-värden (> 5 x ULN) ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion.
- Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Den rapporterade frekvensen av rabdomyolys, allvarliga effekter på njurarna och allvarliga leverhändelser (främst i form av förhöjda levertransaminaser) är högre vid dosen 40 mg.

Pediatrik population: Förhöjda kreatinkinasvärden > 10 x ULN och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4). I övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering. Patienten ska behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas. Leverfunktion och CK-värden ska övervakas. Hemodialys är troligen inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare
ATC-kod: C10AA07

Verkningsmekanism

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl koenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern, som är målorganet för kolesterolreduktion.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker LDL-C, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-C. Det sänker också ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin sänker kvoterna LDL/HDL-C, totalkolesterol/HDL-C, non-HDL/HDL-C och ApoB/ApoA-I.

Tabell 3. Dosrespons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb) (genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen)

Dos	N	LDL-C	Totalkolesterol	HDL-C	TG	non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling och 90 % av maximal effekt uppnås inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås oftast inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Rosuvastatin är effektivt för vuxna patienter med hyperkolesterolemi, med eller utan hypertriglyceridemi, oberoende av etnisk tillhörighet, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

Poolade fas III-data visar att rosuvastatin är effektivt för behandling av majoriteten av patienter med hyperkolesterolemi av typ IIa och typ IIb (genomsnittligt LDL-C ca 4,8 mmol/l vid baslinjen) till behandlingsmål fastställda av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ca 80 % av patienterna behandlade med rosuvastatin 10 mg nådde EAS-målet för LDL-C (< 3,0 mmol/l).

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20 mg till 80 mg rosuvastatin via forcerad titrering. Samtliga doser visade en positiv effekt på lipidparametrar och behandling till uppställda behandlingsmål. Efter titrering till en daglig dos på 40 mg

(12 veckors behandling) hade LDL-C sänkts med 53 %. 33 % av patienterna nådde EAS-målet för LDL-C (< 3,0 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) utvärderades 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi avseende behandlingsvar på rosuvastatin 20–40 mg. I den totala studiepopulationen var den genomsnittliga LDL-sänkningen 22 %.

I kliniska studier på ett begränsat antal patienter har rosuvastatin visats ha en additiv effekt på sänkningen av triglycerider när det används i kombination med fenofibrat och på höjningen av HDL-C när det används i kombination med niacin (se avsnitt 4.4.).

I en klinisk, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (METEOR), randomiserades 984 patienter i åldern 45 till 70 år med låg risk för koronar hjärtsjukdom (definierad som Framingham-risk < 10 % under 10 år), med genomsnittligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk ateroskleros (påvisad med karotis intima-media-tjocklek [CIMT]) till 40 mg rosuvastatin en gång dagligen eller placebo under 2 år. Jämfört med placebo fördröjde rosuvastatin signifikant graden av progression till maximal CIMT på de 12 ställena i karotisartären med -0,0145 mm/år [95 % konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Förändringen från baslinjen var -0,0014 mm/år (-0,12 %/år (icke-signifikant)) för rosuvastatin jämfört med en progression på +0,0131 mm/år (1,12 %/år ($p < 0,0001$)) för placebo. Ingen direkt korrelation mellan minskat CIMT och reducerad risk för kardiovaskulära händelser har ännu visats. Populationen som studerades i METEOR hade låg risk för koronar hjärtsjukdom och representerar inte målgruppen för rosuvastatin 40 mg. Dosen 40 mg ska endast förskrivas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög kardiovaskulär risk (se avsnitt 4.2).

I studien Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) utvärderades effekten av rosuvastatin på förekomsten av allvarigare kardiovaskulära händelser till följd av ateroskleros hos 17 802 män (≥ 50 år) och kvinnor (≥ 60 år).

Studiedeltagarna randomiserades till placebo ($n=8\ 901$) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen ($n=8\ 901$) och följdes under i genomsnitt 2 år.

Nivån av LDL-C sjönk med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter med en Framingham-riskscore vid baslinjen på > 20 % (1 558 patienter) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p=0,028$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens per 1 000 patientår var 8,8. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,193$). I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter (totalt 9 302 patienter) med en SCORE-risk vid baslinjen på ≥ 5 % (extrapolerad för att inkludera patienter över 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p=0,0003$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,076$).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av de rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av de placebobehandlade patienterna användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts var myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), buksmärtor (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) och hudutslag (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligaste biverkningar som förekom i högre eller lika hög frekvens än med placebo var urinvägsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmärtor (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) och myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrik population

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, 12-veckors multicenterstudie (n=176, 97 pojkar och 79 flickor) följd av en öppen 40-veckors dositreringsfas med rosuvastatin (n=173, 96 pojkar och 77 flickor) fick patienter i åldern 10 till 17 år (Tanner-stadium II–V, flickor minst 1 år efter menarche) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo dagligen under 12 veckor, varefter alla fick rosuvastatin dagligen under 40 veckor. Vid studiestart var cirka 30 % av patienterna i åldern 10 till 13 år och cirka 17 %, 18 %, 40 % respektive 25 % befann sig i Tanner-stadium II, III, IV respektive V.

LDL-C reducerades med 38,3 %, 44,6 % respektive 50,0 % av rosuvastatin 5, 10 respektive 20 mg, jämfört med 0,7 % för placebo.

I slutet av 40-veckorsperioden med öppen titrering till måldos, med dosering på upp till maximalt 20 mg en gång dagligen, hade 70 av 173 patienter (40,5 %) uppnått LDL-C-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

Efter 52 veckors studiebehandling påvisades ingen effekt på tillväxt, vikt, BMI eller könsmognad (se avsnitt 4.4). Denna studie (n=176) lämpade sig ej för jämförelse av sällsynta biverkningar av läkemedlet.

Rosuvastatin studerades också i en 2-årig öppen studie med titrering till måldos, där 198 barn i åldern 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi deltog (88 pojkar och 110 flickor, Tannerstadium < II-V). Startdosen var 5 mg rosuvastatin en gång dagligen för samtliga patienter. Patienterna i åldern 6–9 år (n=64) kunde upptitreras till en maximal dos på 10 mg en gång dagligen, medan den högsta dosen för patienterna i åldern 10–17 år (n=134) var 20 mg en gång dagligen.

Efter 24 månaders behandling med rosuvastatin var den genomsnittliga minskningen av minsta kvadratmedelvärdet (LS) från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 236 mg/dl, månad 24: 133 mg/dl). För varje åldersgrupp var den genomsnittliga minskningen av LS från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, vid månad 24: 124 mg/dl) och -35 % (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) i åldersgrupperna 6 till < 10 år, 10 till < 14 år respektive 14 till < 18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg och 20 mg gav även statistiskt signifikanta genomsnittliga förändringar från baslinjen för följande sekundära lipid- och lipoproteinvariabler: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB och ApoB/ApoA-1. Alla förändringarna gick i riktning mot förbättrad lipidrespons och kvarstod under 2 år.

Inga effekter på tillväxt, vikt, BMI eller könsmognad kunde påvisas efter 24 månaders behandling (se avsnitt 4.4).

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med överkorsning för jämförelse av dosen 20 mg en gång dagligen och placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Studien inkluderade en 4-veckors inledande fas med kostbehandling under vilken patienterna behandlades med 10 mg rosuvastatin, en överkorsningsfas som bestod av en 6-veckorsperiod med 20 mg rosuvastatin före eller efter en 6-veckorsperiod med placebo, samt en 12-veckors underhållsfas under vilken alla patienter behandlades med 20 mg rosuvastatin. Patienter som stod på ezetimib eller aferesbehandling när de började i studien fortsatte behandlingen under hela den tid som studien pågick.

En statistiskt signifikant sänkning (p=0,005) av LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl eller 2,2 mmol/l) observerades efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Statistiskt signifikanta sänkningar av total kolesterol (20,1 %, p=0,003), non-HDL-C (22,9 %, p=0,003) och ApoB (17,1 %, p=0,024) observerades. Sänkningar sågs också i TG, LDL-C/HDL-C, total kolesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Sänkningen i LDL-C efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin efter 6 veckors

behandling med placebo kvarstod under 12 veckors kontinuerlig behandling. En patient hade en ytterligare sänkning av LDL-C (8,0 %), totalkolesterol (6,7 %) och non-HDL-C (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

Hos 7 utvärderingsbara barn och ungdomar (i åldern 8–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi från den öppna studien med forcerad titrering (se ovan), överensstämde den procentuella sänkningen av LDL-C (21,0 %), totalkolesterol (19,2 %) och non-HDL-C (21,0 %) från studiestart till efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin med den procentuella sänkningen i den ovan nämnda studien på barn och ungdomar med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rosuvastatin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, primär kombinerad (blandad) dyslipidemi och som prevention av kardiovaskulära händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter ca 5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 20 %.

Distribution

Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL-clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Rosuvastatin binds till ca 90 % till plasmaproteiner, främst albumin.

Metabolism

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). Metabolismstudier *in vitro* på humana hepatocyter visar att rosuvastatin är ett dåligt substrat för cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det viktigaste isoenzymet för metabolismen och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. Huvudmetaboliterna är N-desmetylmetylmetaboliten och laktonmetaboliten.

N-desmetylmetylmetaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av cirkulerande HMG-CoA-reduktas.

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i feces (bestående av absorberad och icke-absorberad aktiv substans) och resten utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden i elimineringsfasen i plasma är cirka 19 timmar. Halveringstiden i elimineringsfasen ökar inte vid högre doser. Geometriskt medelvärde för plasmaclearance är ca 50 l/timme (variationskoefficient 21,7 %). Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är transportproteinet OATP-C involverat vid upptag i levern. Detta protein är av betydelse vid hepatisk eliminering av rosuvastatin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid multipla dagliga doser.

Särskilda populationer

Ålder och kön: Hos vuxna har inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik setts beroende på ålder eller kön. Exponeringen hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi förefaller vara liknande eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter med dyslipidemi (se ”Pediatrik population” nedan).

Etnisk tillhörighet: Farmakokinetiska studier visar en ca tvåfaldig ökning av medianvärdet för AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med hos kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av medianvärdet för AUC och C_{max} . En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Njurinsufficiens: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning hade lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ingen påverkan på plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin och en 9-faldig ökning av N-desmetylm metabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady-state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

Leverinsufficiens: I en studie på personer med olika grad av nedsatt leverfunktion sågs inga tecken på ökad exponering av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh-score 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh-score 8 och 9 sågs dock en minst 2-faldigt högre systemisk exponering än hos personer med lägre Child-Pugh-score. Det finns ingen erfarenhet från personer med Child-Pugh-score över 9.

Genetiska polymorfismer: Dispositionen av HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteinerna OATP1B1 och BCRP. Risk för ökad exponering för rosuvastatin föreligger hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP). Individuella polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med högre exponering för rosuvastatin (AUC) jämfört med genotyperna SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC. Denna specifika genotypning är inte etablerad i klinisk praxis, men för patienter med kända polymorfismer av dessa typer rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin Xiromed.

Pediatrik population: Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatrika patienter i åldern 10–17 eller 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (totalt 214 patienter) visade att exponeringen hos pediatrika patienter förefaller jämförbar med eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter. Exponeringen för rosuvastatin var förutsägbar vad gäller dos och tid under en 2-årsperiod.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer, var följande: I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin, hos mus, råtta och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar, men inte hos apor. Därtill observerades testikeltoxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råtta, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Krosovidon

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin,
Gul järnoxid (E172) (endast styrkan 5 mg)
Röd järnoxid (E172) (styrkorna 10 mg, 20 mg och 40 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Al-PVC/Al-blistert

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.2.2023