

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiini kalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiini kalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiini kalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiini kalsiumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi:

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 92 mg laktoosia.
Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 89 mg laktoosia.
Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 178 mg laktoosia.
Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 164 mg laktoosia.

Alluranpunainen:

Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,034 mg alluranpunaista.

Paraoranssi:

Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,04 mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: keltainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,0 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5" ja toisella puolella "R".

10 mg: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,0 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella "R".

20 mg: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 9,0 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "20" ja toisella puolella "R".

40 mg: vaaleanpunainen, soikea, noin 11,5 mm pitkä ja 6,9 mm leveä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "40" ja toisella puolella "R".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

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

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten heterosygoottinen perinnöllinen 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

Annostus

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.

Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelun aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja sekä potilaille, joilta toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa on otettava huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (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 pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) on harkittava vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksissa (ks. kohta 4.4.). Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

Pediatriiset potilaat

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

Lapset ja nuoret, 6–17-vuotiaat (Tannerin luokitus <II–V)

Heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Lapsille ja nuorille, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

- 6–9-vuotiaille lapsille, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, tavanomainen annos on 5–10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Yli 10 mg:n annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu näillä potilailla.
- 10–17-vuotiaille lapsille, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, tavanomainen annos on 5–20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Yli 20 mg:n annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu näillä potilailla.

Annos tulee titrata lapsipotilaille yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten

hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota on jatkettava hoidon 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) yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavaliota ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota on jatkettava rosuvastatiinihoidon aikana.

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

40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu. Siksi Rosuvastatin Accord -valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon.

Käyttö iäkkäille potilaille

Suosittu aloitusannos > 70-vuotiaille potilaille on 5 mg (ks. kohta 4.4). Muuten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

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 Accord on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurentuneet potilailla, joilla Child-Pugh-pisteet olivat 7 tai pienemmät. Suurentuneita systeemisiä altistuksia on havaittu potilailla, joilla Child-Pugh-pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittäminen on harkittava (ks. kohta 4.4). Rosuvastatiinilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh-pisteet ovat 9. Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Rotu

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

Geneettinen polymorfismi

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

Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

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

Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rabdomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa rosuvastatiinin pitoisuutta plasmassa (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasintäjätkä mukaan lukien ritonaviiriin yhdistelmät atatsanaviiriin, lopinaviiriin ja/tai tipranaviiriin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä tai tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

Rosuvastatin Accord voidaan ottaa mihin tahansa aikaan vuorokaudesta, ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista

- potilaille, joilla on yliherkkyys rosuvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi kohonneet seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitearvon 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 naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

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

Tällaisiin tekijöihin kuuluvat mm:

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

(ks. kohdat 4.4 , 4.5 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissa 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:n annoksesta. Munuaisten toiminnan

seurantaa on harkittava 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rbdomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmän käytöstä on raportoitu rbdomyolyysitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja on noudatettava varovaisuutta, kun näitä valmisteita käytetään samanaikaisesti. Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteydessä, rosuvastatiinin käyttöön liittyviä rbdomyolyysitapauksia on valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen

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

Ennen hoitoa

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai hänen suvussaan
- lihashaittavaikutukset jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille rosuvastatiinihoitoa, sen riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos CK-pitoisuus on ennen hoitoa 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. Näiltä potilailta CK-pitoisuus on määritettävä ja hoito keskeytettävä, jos CK-pitoisuus on huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-pitoisuus olisikin \leq 5 x viitealueen ylärajan). Jos oireet häviävät ja CK-pitoisuus normalisoituu, voi hoidon aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin Accord -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-pitoisuuksia tarvitse rutiinomaaisesti seurata.

Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu hyvin harvoin immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihaskipu ja kohonnut seerumin kreatiinikinaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä Rosuvastatin Accord -valmistetta yhdistettynä muuhun lääketerapiaan. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan

lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolytyypisten sienilääkkeiden, proteaasineestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Rosuvastatin Accord -valmisteen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatin Accord -valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipidipitoisuuksien muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiinia 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. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilaita 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, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

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

Maksavaikutukset

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

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatin Accord -hoito on keskeytettävä tai annosta pienennettävä jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen on vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

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

Rotu

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

Proteaasineestäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasineestäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuksien laskusta saatavaa hyötyä proteaasineestäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Proteaasineestäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ellei Rosuvastatin Accord -valmisteen annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

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 Accordin käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

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

Laktoosi-intoleranssi

Rosuvastatin Accord sisältää laktoosia. Niiden potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Eräitä statiineja käytettäessä on raportoitu poikkeuksellisia interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia erityisesti pitkäaikaisessa lääketerapiassa olleilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sen oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsyneisyys, painonmenetys ja kuumeilu). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinilääkitys on keskeytettävä.

Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Potilaita, joilla on riski saada hyperglykemiaa, (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuositusten mukaan.

JUPITER-tutkimuksessa diabeteksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, pääasiassa niillä potilailla, joilla paastoverensokeri oli 5,6–6,9 mmol/l.

Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaiden, rosuvastatiinilla lääkittyjen lapsipotilaiden lineaarisen kasvun (pituus), painon, kehon massaindeksin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsytyden arviointi rajoittuu kahden vuoden tutkimusjaksoon. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

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

Allergiset reaktiot paraoranssista ja alluranpunaudesta

Rosuvastatin Accord 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää paraoranssia ja alluranpunaista, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

Kuljettajaproteiinien estäjät: Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluuton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatiinin 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 Rosuvastatin Accord -valmistetta ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, suureni rosuvastatiinin kokonaisaltistus (AUC) seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin (ks. taulukko 1). Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden yhteiskäyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuteen plasmassa.

Proteaasineistäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta tarkasti, proteaasineistäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin pitoisuutta (ks. taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasineistäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja C_{max} -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasineistäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan Rosuvastatin Accord -valmisteen annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipidipitoisuutta alentavat lääkkeet: Rosuvastatin Accord -valmisteen ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin C_{max} - ja AUC-arvot kaksinkertaisiksi (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Erytromysiini: Rosuvastatiiniin ja erytromysiiniin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja huippupitoisuutta (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 välittämää yhteisvaikutuksia syntyy. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu rosuvastatiinin ja joko flukonatsolin (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolin (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori) samanaikaisessa käytössä.

Tikagrelori: Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin poistumiseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Tarkkaa mekanismeja ei tunneta. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on kuitenkin johtanut munuaistoiminnan heikkenemiseen, kreatiinihämölysuurenemiseen ja rhabdomyolyyysiin.

Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1): Kun Rosuvastatin Accord -valmisteen kanssa on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, Rosuvastatin Accord -annosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatin Accord -valmisteen suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa 40 mg:n vuorokausiannos Rosuvastatin Accord -valmistetta ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi 20 mg:n annos Rosuvastatin Accord -valmistetta gemfibrotsiilin (1,9-kertainen nousu) kanssa ja 10 mg:n annos Rosuvastatin Accord -valmistetta atatsanaviirin/ritonaviirin (3,1-kertainen nousu) kanssa.

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Siklosporiini 75 mg BID – 200 mg BID, 6 kuukautta	10 mg OD, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg OD, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 17 vrk	20 mg OD, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli 300 mg latausannos, sen jälkeen 75 mg 24 tunnin kuluttua	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg BID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg OD, 10 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 7 vrk	10 mg OD, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg / ritonaviiri 200 mg BID, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg BID	Ei saatavilla	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg OD, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg OD, 14 vrk	10 mg, OD, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitasaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg TID, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg TID, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg OD, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg BID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg OD, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg QID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	28 % ↓
Baikaliini 50 mg TID, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8 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 / pibretasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	2,2 kertainen ↑
* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”. ** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet. OD = kerran vuorokaudessa; BID = kahdesti vuorokaudessa; TID = kolmesti vuorokaudessa; QID = neljästi vuorokaudessa		

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiiniantagonistit: Hoidettaessa K-vitamiiniantagonisteja (esim. varfariinia tai muita kumariiniantikoagulantteja) saavia potilaita samanaikaisesti Rosuvastatin Accord -valmisteella voi rosuvastatiini, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR-arvoa). Rosuvastatin Accord -hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja on seurattava asianmukaisesti.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Rosuvastatiiniin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä on otettava huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole rosuvastatiiniin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettista 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: Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Fusidiinihappo: Rosuvastatiinilla ja fusidiinihapolla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyysia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Ks. myös kohta 4.4.**

Pediatriiset potilaat: Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten laajuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää 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 saatu näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukkaa (ks. kohta 5.3). Jos tätä valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, hoito on lopetettava heti.

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Eritymisestä ihmisen maitoon ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole tutkittu rosuvastatiinin vaikutusta henkilön ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Rosuvastatiinin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Rosuvastatin Accord -valmisteen käytössä havaitut haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. 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 markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti.

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

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaisen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet ot mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Huimaus			Polyneuropatia Muistin menetykset	Perifeerinen neuropatia Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet) Myasthenia gravis
<i>Silmät</i>					Silmämyastenia

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyyysi lupustyyppinen oireyhtymä lihasten repeämä	Nivelkipu	Jännevaivat (joiden komplikaationa joskus ruptuura) Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus				Turvotus

¹ Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

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

Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rabdomyolyyysiä, johon on toisinaan liittynyt akuutti

munuaisvaurio, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

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

Maksavaikutukset: Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden HMGC_oA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä. Valtaosa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalitoimintojen häiriöt
- interstitiaalinen keuhkosairaus yksittäisissä tapauksissa, etenkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyisin, vakavien munuais- ja maksahaittojen (pääasiassa lisääntynyt maksan transaminaasiarvojen nousu) raportointitiheys on suurempi 40 mg:n annoksella.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Jos potilas on ottanut yliannoksen, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, häntä on hoidettava oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä. Maksan toimintaa ja kreatiinikinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole 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 kolesterolin esiasteeksi, mevalonaatiksi, ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienenemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluun ottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-

partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	nonHDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	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

Hoitovaikutus saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa.

Maksimivaste saadaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia). Kliinisistä vaiheen III lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso keskimäärin noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % rosuvastatiinitableteilla (10 mg) hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

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

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

Kliinisessä lääketutkimuksessa on osoitettu pienellä potilasjoukolla, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun kliiniseen monikeskustutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70-vuotiaita. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin mukaan alle 10 %:n riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg

rosuvastatiinia tai 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 merkitsevä]) rosuvastatiinilla verrattuna lumelääkeryhmässä todettuun etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 % / vuosi ($p < 0,0001$)]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin pienenemisen välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta voi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).

Justification for the Use of Statins in Primary Prevention (JUPITER) -tutkimus: rosuvastatiinin vaikutusta merkittävien sepelvaltimotaudin sairaustapahtumien esiintyvyyteen arvioitiin 17 802 miehellä (vähintään 50-vuotiaita) ja naisella (vähintään 60-vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuvat henkilöt satunnaistettiin lumelääkettä ($n = 8\,901$) ja rosuvastatiinia 20 mg vuorokaudessa ($n = 8\,901$) saaviin ryhmiin ja heitä seurattiin keskimäärin kahden vuoden ajan.

LDL-kolesterolin pitoisuus väheni 45 % ($p < 0,001$) rosuvastatiiniryhmässä verrattuna lumeryhmään.

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritettua *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli > 20 % (1 558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkittävästi ($p = 0,028$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,193$). *Post hoc* -analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9 302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason SCORE-riskipisteytys oli ≥ 5 % (ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkittävästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,076$).

JUPITER-tutkimuksessa 6,6 % rosuvastatiinia ja 6,2 % lumelääkettä saaneista lopetti lääkityksen haittavaikutuksen takia. Tavallisimmat hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat: myalgia (0,3 % rosuvastatiinilla ja 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla ja 0,02 % lumelääkkeellä) sekä ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla ja 0,03 % lumelääkkeellä). Yleisimmät haittavaikutukset joita esiintyi useammin tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä olivat virtsatieinfektio (8,7 % rosuvastatiinilla ja 8,6 % lumelääkkeellä), nasofaryngiitti (7,6 % rosuvastatiinilla ja 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla ja 6,9 % lumelääkkeellä) ja myalgia (7,6 % rosuvastatiinilla ja 6,6 % lumelääkkeellä).

Pediatriiset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa ($n = 176$, joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon ($n = 173$, 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10–17-vuotiaat (Tannerin luokitus II–V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat saivat 5, 10 tai 20 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan, ja sen jälkeen kaikki saivat päivittäin rosuvastatiinia 40 viikon ajan. Tutkimuksen alkaessa noin 30 % potilasta 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 lumelääkkeen 0,7 %:iin.

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

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

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

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

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

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

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

Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, LDL-kolesterolin havaittiin vähentyneen (22,3 %, 85,4 mg/dl tai 2,2 mmol/l) tilastollisesti merkitsevästi (p = 0,005) verrattuna lumelääkehoitoon. Tilastollisesti merkitseviä vähenemisiä havaittiin kokonaiskolesterolissa (20,1 %, p = 0,003), non-HDL-kolesterolissa (22,9 %, p = 0,003) ja ApoB:ssä (17,1 %, p = 0,024). Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, havaittiin myös triglyseridin, LDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin/HDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin ja ApoB/ApoA-1:n vähenemistä verrattuna lumelääkehoitoon. LDL-kolesterolin lasku, joka todettiin, kun potilas oli saanut rosuvastatiinihoitoa kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella ja sen jälkeen kuuden viikon ajan lumelääkettä, säilyi 12 viikkoa jatkuneen hoidon ajan. Annoksen suurentamisen jälkeen yhdellä potilaalla LDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli ja non-HDL-kolesteroli olivat edelleen vähentyneet (LDL-kolesteroli 8,0 %, kokonaiskolesteroli 6,7 % ja non-HDL-kolesteroli 7,4 %), kun potilas oli saanut kuuden viikon ajan 40 mg:n annosta.

Avoimen jatkohoidon aikana yhdeksällä näistä potilaista, jotka olivat saaneet rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella enintään 90 viikon ajan, LDL-kolesterolin vähenemä säilyi -12,1 %:n ja -21,3 %:n välillä.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

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

Biotransformaatio: Rosuvastatiini metaboloituu vain vähäisessä määrin (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasolulla 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 laktonimuotoa pidetään kliinisesti inaktiivisena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMGCoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio: Noin 90 % rosuvastatiiniansannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana ja loput 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 litraa tunnissa (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-membraanitransportterin välityksellä. Tällä transportterilla on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatiossa maksassa.

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

Erityisryhmät:

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

Rotu: Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta,

filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -arvot ovat noin kaksinkertaiset (mediaani) verrattuna valkoihoisilta mitattuihin, ja aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja C_{max} -arvot suurenevat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokineetikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

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

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
Vedetön laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kevyt magnesiumoksidi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Krospovidoni, tyyppi A (E1202)

Kalvopäällyste

5 mg:

Hypromelloosi (E464)
Triasetiini (E1518)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Keltainen rautaoksidi (E172).

10 mg ja 20 mg:

Hypromelloosi (E464)
Triasetiini (E1518)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Punainen rautaoksidi (E172),
Kinoliinikeltainen (E104),
Briljanttisininen (E133).

40 mg:

Hypromelloosi (E464)
Triasetiini (E1518)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Paraoranssi (E110)
Alluranpunainen (E129)
Briljanttisininen (E133).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Purkit: kesto aika ensimmäisen avaamiskerran jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu alumiini-alumiini-läpipainopakkauksiin ja HDPE-purkkipakkauksiin (valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön PP-korkki, ja valkoinen läpinäkymätön kuiva-ainesäiliö sinisellä tekstillä).

Pakkauskoot:

5 mg: Läpipainopakkaus: 7, 28, 30, 60, 84, 90 tai 98 tablettia läpipainopakkauksessa.

HDPE-purkki: 30 tai 500 (sairaalapakkaus) tablettia
10 mg: Läpipainopakkaus: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa.
HDPE-purkki: 30 tai 500 (sairaalapakkaus) tablettia
20 mg: Läpipainopakkaus: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa.
HDPE-purkki: 30 tai 500 (sairaalapakkaus) tablettia
40 mg: Läpipainopakkaus: 7, 28, 30, 60, 90, 98 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa.
HDPE-purkki: 500 (sairaalapakkaus) tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Rosuvastatin Accord 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen	32446
Rosuvastatin Accord 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen	32447
Rosuvastatin Accord 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen	32448
Rosuvastatin Accord 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen	32449

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.10.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.07.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin Accord 5 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Accord 10 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Accord 20 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Accord 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Laktos:

5 mg: Varje tablett innehåller 92 mg laktos.
10 mg: Varje tablett innehåller 89 mg laktos.
20 mg: Varje tablett innehåller 178 mg laktos.
40 mg: Varje tablett innehåller 164 mg laktos.

Allurarött AC:

40 mg: Varje tablett innehåller 0,034 mg allurarött AC.

Para-orange:

40 mg: Varje tablett innehåller 0,04 mg para-orange.

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg: Gul, rund, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 7,0 mm i diameter märkt med "5" på ena sidan och "R" på den andra sidan.

10 mg: Rosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 7,0 mm i diameter, märkt med "10" på ena sidan och "R" på den andra sidan.

20 mg: Rosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 9,0 mm i diameter, märkt med "20" på ena sidan och "R" på den andra sidan.

40 mg: Rosa, oval, bikonvex filmdragerad tablett, längd cirka 11,5 mm och bredd cirka 6,9 mm, märkt med "40" på ena sidan och "R" på den andra sidan.

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 effekt av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion eller viktninskning) är otillräcklig.

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

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Innan behandling påbörjas ska patienten erhålla gängse kolesterolsänkande diet som ska fortsätta under behandlingen. Dosen ska anpassas individuellt utifrån patientens svar på behandlingen och behandlingsmålet som bör utgå ifrån gällande riktlinjer.

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 eller 10 mg peroralt en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med statiner och för patienter som bytt från behandling med en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska patientens kolesterolnivå och framtida kardiovaskulära risk liksom den potentiella risken för biverkningar tas i beaktande (se nedan). Om nödvändigt kan dosjustering till nästa dosnivå göras efter fyra veckor (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 ökning av dosen till den högsta dosen 40 mg ska därför endast övervägas för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulär sjukdom (särskilt patienter med familjär hyperkolesterolemi) som inte når behandlingsmålet 20 mg och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg startas.

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 får 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 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 i enlighet med individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, enligt rekommendationerna för behandling av 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 beroende på ålder, vikt och tidigare användning av statiner. Titring till en dos på högst 20 mg en gång dagligen ska genomföras i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, enligt rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar bör påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; 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 inte lämplig för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

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

Användning hos äldre

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

Dosering till patienter med 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. Samtliga doser av rosuvastatin är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Det förekom ingen ökning av den systemiska exponeringen för rosuvastatin hos patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). Bedömning av njurfunktionen bör övervägas för dessa patienter (se avsnitt 4.4). Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9. Rosuvastatin 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 är kända för att leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter som man vet har sådana specifika typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Dosering till patienter predisponerade 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 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 bör alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, bör man överväga att tillfälligt avbryta behandling med rosuvastatin. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med rosuvastatin är oundviklig bör nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin är kontraindicerat:

- för patienter med överkänslighet mot rosuvastatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- för patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser i serum eller vid ökning av aminotransferaser i serum till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet
- 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 kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel

40 mg-dosen är kontraindicerad för patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys:

- 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 när 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

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

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinuri har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Rapporteringsfrekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter marknadsintroduktion är högre vid dosering med 40 mg. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Muskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats för 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 bör iaktas vid samtidig användning.

Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys i samband med användning efter marknadsintroduktionen högre vid dosering med 40 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

Mätning av CK bör inte utföras efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka bedömning av resultatet. Om utgångsvärdet för CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) bör ett nytt prov tas inom 5–7 dagar. Om detta prov bekräftar ett CK-värde på >5 gånger övre gränsen för normalvärdet bör behandling inte påbörjas.

Innan behandling

Rosuvastatin, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för myopati/rabdomyolys, såsom:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder >70 år
- situationer när ökade plasmakoncentrationer 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 utgångsvärdet av CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om symtomen är associerade med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet är ≤5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av rosuvastatin eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning kan övervägas om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat 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 kreatinkinas i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

I kliniska studier har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med rosuvastatin och andra läkemedel. En ökad incidens av myosit och myopati har dock setts för patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater inklusive gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyra, azolantimykotika, proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar 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 lipidnivåer genom samtidig användning av rosuvastatin och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin 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 statinbehandling avbrytas under hela den tid 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). Patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet. Statinbehandlingen kan återinsättas sju 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 och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

Rosuvastatin ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som medför ökad risk för myopati eller som är predisponerande för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotoni, större operation, trauma, allvarlig metabolisk, endokrin eller elektrolyttrubbning eller vid risk för okontrollerade krampanfall).

Levereffekter

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med rosuvastatin påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter marknadsintroduktion är högre vid dosering med 40 mg.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreos eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med rosuvastatin påbörjas.

Etnisk tillhörighet

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

Proteashämmare

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

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 Accord avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

Laktosintolerans

Rosuvastatin innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig som dyspné, icke-produktiv hosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber) Om man misstänker att en patient utvecklat interstitiell lungsjukdom ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6– 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter. I JUPITER-studien var den rapporterade frekvensen 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.

Pediatrisk population

Utvärderingen av linjär tillväxt (kroppslängd), vikt, BMI (kroppsmasseindex) och sekundära tecken på könsmodnaden enligt Tanners stadiindelning hos pediatrika patienter i åldern 6–17 år som tog rosuvastatin är begränsad till en 2-årsperiod. Efter två års studiebehandling påvisades ingen effekt på tillväxt, vikt, BMI eller könsmodnaden (se avsnitt 5.1).

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

Allergiska reaktioner med para-orange FCF aluminiumlack och allurarött

Rosuvastatin 40 mg filmdragerade tabletter innehåller para-orange FCF aluminiumlack och allurarött som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel 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 är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får ciklosporin (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktion är okänd kan samtidig användning av proteashämmare starkt 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) ungefär en 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av rosuvastatin och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av rosuvastatin baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (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, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när de ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati när de ges som enda läkemedel. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning med en fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter bör 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 och ezetimib, i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

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

Erytromycin: Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i minskning av $AUC_{(0-t)}$ med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan orsakas av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Cytokrom P450-enzym: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym. Rosuvastatin är dessutom ett svagt substrat för dessa isoenzymer. 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).

Tikagrelor: Tikagrelor kan påverka den renala utsönderingen av rosuvastatin vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. Även om den exakta mekanismen inte är känd ledde samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin i vissa fall till nedsatt njurfunktion, förhöjd CPK-nivå och rabdomyolys.

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

Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för rosuvastatin (AUC, i fallande storleksordning) från publicerade kliniska prövningar

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-faldig ↑

Klopidogrel 300 mg som laddningsdos, följt av 75 mg vid 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 dagar	10 mg, engångsdos	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, engångsdos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgängligt	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	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, engångsdos	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, engångsdos	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, engångsdos	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, engångsdos	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	28 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47 % ↓
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg engångsdos	3,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dagar	10 mg, engångsdos	2,3-faldig ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-faldig ↑
<p>*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar ett enkelt förhållande 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</p>		

Effekt av rosuvastatin 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 rosuvastatin kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

Perorala preventivmedel/hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett peroralt preventivmedel ledde till en ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av dos av perorala preventivmedel. Det finns inga farmakokinetiska data angående samtidig behandling med rosuvastatin och HRT och därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning hos kvinnor i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

Digoxin: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen klinisk 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) har förekommit hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med rosuvastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. **Se även avsnitt 4.4.**

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 är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel.

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken med hämningen av HMG-CoA-reduktas nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit vissa belägg för reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med rosuvastatin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Hos råttor utsöndras rosuvastatin i modersmjölken. Det finns inga humandata för eventuell utsöndring i modersmjölk (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan av rosuvastatin på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats, men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man tänka på att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen lindriga och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kliniska studier avbröt studien p.g.a. biverkningar.

Tabell över biverkningar

I följande tabell presenteras biverkningsprofilen för rosuvastatin baserat på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter godkännandet för försäljning. De biverkningar som anges nedan klassificeras efter frekvens och organsystem.

Tabell 2. Biverkningar baserade på data från kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Organsystem	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)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Trombocytopeni		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighets- reaktioner 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, bröstkorg och mediastinum</i>					Hosta Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående Buksmärta		Pankreatit		Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda levertransaminaser	Ikterus Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Klåda Utslag Urtikaria			Stevens- Johnsons Syndrom, <u>Läkemedelsreak- tion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)</u>

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi		Myopati (inklusive myosit) Rabdomyolys Lupusliknande syndrom Muskelruptur	Artralgi	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation Immunmedierad nekrotiserande myopati
Njurar och urinvägar				Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni				Ödem
¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos ≥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 2+ eller mer har setts någon gång hos < 1 % av patienter som behandlats med 10 mg eller 20 mg och hos cirka 3 % av de som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår till 1+. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet för försäljning fram tills i dag har inte visat på något samband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom. Hematuri har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin men data från kliniska prövningar 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 patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser 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 lindriga, asymtomatiska och övergående. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett litet antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna lindriga, asymtomatiska och övergående. Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

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

Rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys, allvarliga renala effekter och allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) är högre vid dosering med 40 mg.

Pediatrik population Förhöjda kreatinkinasvärden >10xULN 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). För 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 överdos. Vid överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder sättas in efter behov. Leverfunktion och CK-värden bör 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, vilket 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-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Rosuvastatin sänker också ApoB, non-HDL, VLDL-C, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin minskar även kvoterna LDL-C/HDL-C, totalkolesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C och ApoB/ApoA-I.

Tabell 3. Dos-respons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb) (genomsnittlig förändring från baslinjen i procent)

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 med rosuvastatin och 90 % av maximal

effekt uppnås oftast inom 2 veckor.

Maximal effekt uppnås 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 etnicitet, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

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

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20–80 mg rosuvastatin via forcerad titrering. Samtliga doser av rosuvastatin visade en positiv effekt på lipidparametrar och på att nå uppställda behandlingsmål. Efter titrering till en daglig dos på 40 mg (12 veckors behandling) hade LDL-kolesterol sänkts med 53 %. Trettio tre procent (33 %) av patienterna nådde målet för LDL-kolesterol enligt EAS (< 3,0 mmol/l).

I en öppen studie med forcerad titrering behandlades 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi med 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 ge additiv effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-kolesterol i kombination med niacin (se avsnitt 4.4).

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie (METEOR) randomiserades 984 patienter mellan 45 och 70 år med låg risk för koronar hjärtsjukdom (definierad som riskpoäng enligt Framingham < 10 % under 10 år), med genomsnittligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arterioskleros (detekterad med intima-mediatjocklek på karotisartären [CIMT]) till 40 mg rosuvastatin en gång dagligen eller placebo under 2 år. Rosuvastatin fördröjde signifikant graden av progression av maximal CIMT för de 12 platserna i karotisartären jämfört med placebo med $-0,0145$ mm/år (95 % KI $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$). 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 minskning av CIMT och reduktion av 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 bör endast förskrivas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög kardiovaskulär risk (se avsnitt 4.2).

I studien JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) utvärderades effekten av rosuvastatin på förekomsten av större 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 en medelduration på 2 år.

LDL-kolesterol reducerades med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter med en riskpoäng enligt Framingham vid baslinjen > 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 $\geq 5\%$ (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 per 1 000 patientår var 5,1. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,076$).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av placebobehandlade patienter användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen 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 biverkningarna som förekom i minst lika hög frekvens som 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).

Pediatrisk population

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie under 12 veckor ($n=176$, 97 pojkar och 79 flickor) följt av en öppen dositreringsfas under 40 veckor med rosuvastatin ($n=173$, 96 pojkar och 77 flickor) fick patienter i åldern 10–17 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 erhöll rosuvastatin dagligen under 40 veckor. Vid studiestart var cirka 30 % av patienterna i åldern 10–13 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 den öppna titreringen till måldos som skedde under 40 veckor, 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 inte 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 högsta dos om 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 de olika åldersgrupperna var genomsnittlig minskning av LS från baslinjen för LDL-C -43% (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45% (vid baslinjen: 234 mg/dl, 124 mg/dl) och -35% (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) för åldersgruppen 6 till < 10 år, 10 till < 14 år respektive 14 till < 18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg och 20 mg uppnådde 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. Dessa förändringar var samtliga i riktning mot förbättrad lipidrespons och kvarstod under 2 år.

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

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad överkorsningsstudie på flera center med en dos på 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Studien inkluderade en 4 veckors inledningsfas under vilken patienterna behandlades med 10 mg rosuvastatin, en överkorsningsfas som bestod av en 6 veckors period med 20 mg rosuvastatin före eller efter en 6 veckors period med placebo och en 12 veckors underhållsfas under vilken alla patienter behandlades med 20 mg rosuvastatin. Patienter som fick ezetimib eller aferesbehandling när de började i studien fortsatte behandlingen under hela den tid studien pågick.

En statistiskt signifikant minskning ($p=0,005$) i LDL-kolesterol (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 minskningar i totalkolesterol (20,1 %, $p=0,003$), nonHDL-kolesterol (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Minskningar sågs också i TG, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol, nonHDL-kolesterol/HDL-kolesterol och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Minskningen i LDL-kolesterol 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 minskning i LDL-kolesterol (8,0 %), totalt kolesterol (6,7 %) och non-HDL-kolesterol (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

Under en förlängd öppen behandling av 9 av dessa patienter med 20 mg rosuvastatin i upp till 90 veckor, upprätthölls reduktionen av LDL-kolesterol inom intervallet 12,1 % till 21,3 %.

Hos 7 utvärderingsbara barn och ungdomar (i åldern 8–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi (se ovan) i den öppna studien med forcerad titrering, var den procentuella minskningen i LDL-kolesterol (21,0 %), totalkolesterol (19,2 %) och HDL-kolesterol (21,0 %) från studiestarten efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin konsekvent med den procentuella minskningen i den ovannämnda studien hos barn och ungdomar med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rosuvastatin för alla grupper av den pediatrika populationen för homozygot familjär hyperkolesterolemi, primär kombinerad 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 cirka 5 timmar. Absolut biotillgänglighet är cirka 20 %.

Distribution

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

Metabolism

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (cirka 10 %). *In vitro*-studier av metabolism på humana hepatocyter indicerar att rosuvastatin är ett svagt substrat till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylmetylmetaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylmetylmetaboliten är cirka 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan

laktonmetaboliten anses vara kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av den cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten.

Eliminering

Cirka 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Cirka 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är cirka 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Geometriskt medelvärde för plasmaclearance är cirka 50 l/h (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 elimination av rosuvastatin.

Linjäritet

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

Särskilda populationer:

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

Etnisk tillhörighet: Farmakokinetikstudier visar en cirka 2-faldig ökning av medianvärde för AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinier, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatindier visar en cirka 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.

Nedsatt njurfunktion: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar 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 cirka 50 % högre än hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion: 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 ökad systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9.

Genetiska polymorfismer: Disposition of HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteiner för OATP1B1 och BCRP. Hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP) finns det risk för ökad exponering för rosuvastatin. 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 vedertagen i klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Pediatrisk 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 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 vid upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin, hos mus och råttor samt i mindre utsträckning med påverkan på gallblåsa hos hundar men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad hos ungar vid maternellt toxiska doser, där den systemiska exponeringen var flera gånger högre än terapeutiska nivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumoxid, lätt
Magnesiumstearat (E470b)
Krospovidon typ A (E1202)

Filmdragering

5 mg:

Hypromellos (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Gul järnoxid (E172)

10 mg och 20 mg:

Hypromellos (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Röd järnoxid (E172)
Kinolingult aluminiumlack (E104)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

40 mg:

Hypromellos (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Para-orange FCF aluminiumlack (E110)
Allurarött AC aluminiumlack (E129)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet av burken: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Alu/Alu-blisters och HDPE-burkar (vit ogenomskinlig HDPE-burk med vit ogenomskinlig försegling av polypropen (PP) och vit ogenomskinlig torkmedelsbehållare med blått tryck.

Förpackningsstorlekar:

5 mg: Blisterförpackning: 7, 28, 30, 60, 84, 90 eller 98 tabletter i blister.
HDPE-burk: 30 eller 500 (sjukhusförpackning) tabletter.

10 mg: Blisterförpackning: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.
HDPE-burk: 30 eller 500 (sjukhusförpackning) tabletter.

20 mg: Blisterförpackning: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.
HDPE-burk: 30 eller 500 (sjukhusförpackning) tabletter.

40 mg: Blisterförpackning: 7, 28, 30, 60, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.
HDPE-burk: 500 (sjukhusförpackning) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rosuvastatin Accord 5 mg filmdragerade tabletter 32446
Rosuvastatin Accord 10 mg filmdragerade tabletter 32447
Rosuvastatin Accord 20 mg filmdragerade tabletter 32448
Rosuvastatin Accord 40 mg filmdragerade tabletter 32449

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.10.2015 Datum för förnyat godkännande: 16.07.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.03.2023