

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin Actavis 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Rosuvastatin Actavis 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää joko 15 mg tai 30 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 143 mg laktoosia.

Yksi 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 128 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Rosuvastatin Actavis 15 mg kalvopäällysteinen tabletti:* pyöreä, kupera, keltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "15" ja toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija 8 mm.

*Rosuvastatin Actavis 30 mg kalvopäällysteinen tabletti:* pyöreä, kupera, keltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "30" ja jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin halkaisija 8 mm.

*Rosuvastatin Actavis 30 mg kalvopäällysteinen tabletti:* Jakouurretta ei ole tarkoitettu tabletin jakamiseksi.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

Kardiovaskulaaritahtumien esto

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio ennen hoidon aloittamista, ja sen noudattamista on jatkettava hoidon aikana. Annostus on yksilöllinen ja se on säädettävä yksilöllisesti hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan, noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Tästä lääkevalmisteesta on saatavilla muita vahvuuksia, jos annostukset eivät ole mahdollisia/käytännöllisiä näillä vahvuuksilla.

Rosuvastatin Actavis annetaan kerta-annoksena mihin aikaan päivästä tahansa, ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

#### Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelun aloitusannos on 5 mg tai 10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja, sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa on otettava huomioon potilaan senhetkiset kolesteroliarvot, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. seuraavassa). Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle annostasolle 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 30 mg:aan tai 40 mg:n enimmäisannokseen voi harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydän- ja verisuonisairauden riski (erityisesti perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiinomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4). Erikoislääkärin suositellaan seuraavan potilaan hoitoa, kun 30 mg:n tai 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

#### Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

#### Pediatriset potilaat

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

#### *Lapset ja nuoret, 6-17-vuotiaat (kehitysaste Tannerin luokituksen mukaan < II-V)*

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

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

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

Kokemusta käytöstä homosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavien lasten hoitoon on vain pienestä joukosta 8 - 17-vuotiaita.

30 mg ja 40 mg tabletit eivät sovi käytettäväksi lapsille.

#### *Alle 6-vuotiaat lapset*

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

#### Läkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Suositeltu aloitusannos keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) on 5 mg. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Rosuvastatiinin käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on vasta-aiheista kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Rotu

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisilla potilailla (ks. kohta 4.3, 4.4 ja 5.2). Aasialaista syntyperää oleville potilaille suositeltu aloitusannos on 5 mg. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia näille potilaille.

#### Geneettinen polymorfismi

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

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

Jos potilaalla on myopatialle altistavia tekijöitä, suositeltu aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4). 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia osalle tämän potilasryhmän potilaista (ks. kohta 4.3).

#### Samanaikainen hoito

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Rosuvastatiini on vasta-aiheisia:

- potilaille, joilla on yliherkkyys rosuvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot, ja potilaille, joilla jokin transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa 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 hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on myopatialle/rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Tällaisia tekijöitä ovat:

- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)
  - kilpirauhasen vajaatoiminta
  - perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
  - lihastoksisuus jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
  - alkoholin väärinkäyttö
  - tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua
  - aasialaiset potilaat
  - samanaikainen fibraattien käyttö.
- (Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan 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 munuaishaittoja on raportoitu enemmän 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä. Munuaisten toiminnan seuranta on harkittava 30 mg:n tai 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

##### Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rabdomyolyyisitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteydessä, rosuvastatiinin käyttöön liittyviä rabdomyolyyisitapauksia on valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

##### *Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen*

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

##### *Ennen hoitoa*

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa

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

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt tulee arvioida tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-arvot ovat 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 näihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin  $\leq 5$  x viitealueen ylärajalla). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, hoito voidaan aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä Rosuvastatin Actaviksen tai toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän annoksella. Oireettomien potilaiden CK-arvoja ei tarvitse seurata rutiininomaisesti. Statiinihoitojen (myös rosuvastatiinihoitojen) aikana tai niiden jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniкинаasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääketerapiaan. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibrinihappojohdosten (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, nikotiinihapon, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasienestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatiinin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipidiarvojen muutoksen tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin yhdistelmähoidon mahdollisten riskien suhteen. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiinia ei saa käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rhabdomyolyyisistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiselle altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttihäiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

#### Maksavaikutukset

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava rosuvastatiinin määräämisessä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten tekemistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen vakavia maksahaittoja (pääasiassa maksan transaminaasiarvojen nousua) on raportoitu useimmin 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan tai nefroottisen oireyhtymän aiheuttama sekundaarinen hyperkolesterolemia, perussairaus on hoidettava ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista.

## Rotu

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

## Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. Rosuvastatiinin aikaansaamasta lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä on punnittava huolellisesti rosuvastatiinin plasmapitoisuuden nousun riskiä vastaan, kun kyseessä on proteaasin estäjää saava HIV-potilas, jolle harkitaan rosuvastatiinihoidon aloittamista tai rosuvastatiiniannoksen suurentamista. Samanaikaista tiettyjen proteaasin estäjien käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiiniannosta säädetä erikseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

## Fusidiinihappo

Rosuvastatin Actavista ei tule käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihappovalmisteiden kanssa, eikä fusidiinihappohoidon lopettamisesta seuraavana 7 päivänä. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiinia, on raportoitu rabdomyolysia (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustilanteissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Rosuvastatin Actaviksen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta pitää harkita vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

## Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ilmenneen yksittäisiä tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Sen merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

## 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. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5.6 - 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen 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 massaindeksi (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsytyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapset ja nuoret saivat rosuvastatiinia 52 viikon ajan, havaittiin kreatiini-kinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen

aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita useammin, kuin mitä havaittiin aikuisille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

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

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

##### *Kuljettajaproteiinien estäjät:*

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

##### *Siklosporiini:*

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

##### *Proteaasin estäjät:*

Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa rosuvastatiinialtistusta huomattavan tehokkaasti (ks. Taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

##### *Gemfibrotsiili ja muut plasman lipidiarvoja alentavat lääkkeet:*

Gemfibrotsiilin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvon kaksinkertaiseksi (ks. kohta 4.4).

Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella farmakokinetiikan kannalta merkitseviä yhteisvaikutuksia fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voi kuitenkin esiintyä. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa annetaan samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia, muuta fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävinä annoksina ( $\geq 1$  g/vrk), myopatian riski suurenee. Näin käy todennäköisesti siksi, että kyseiset lääkkeet voivat yksinäänkin aiheuttaa myopatiaa. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

##### *Etsetimibi:*

Rosuvastatiinin (10 mg) ja etsetimibin (10 mg) samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin

AUC-arvon 1,2-kertaiseksi hyperkolesterolemiapotilailla (Taulukko 1). Rosuvastatiinin ja etsetimibin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta ja siihen liittyviä häiritseviä vaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4.).

*Antasidit:*

Annettaessa rosuvastatiinia yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidisuspension kanssa rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät noin 50 %. Tämä vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

*Erytromysiini:*

Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC<sub>(0-t)</sub>-arvoa 20 % ja huippupitoisuutta (C<sub>max</sub>) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

*Fusidiinihappo:*

Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, riski saattaa lisääntyä statiinien ja systeemisesti annostellun fusidiinihapon samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rabdomyolyyysiä (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu joillakin tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annostellun fusidiinihapon käyttö on tarpeellista, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Ks. myös kohta 4.4.**

*Sytokromi P450 -entsyymit:*

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei estä eikä indusoi sytokromi P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi näiden isoentsyymien heikko substraatti. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu rosuvastatiinin ja joko flukonatsolin (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) tai ketokonatsolin (CYP2A6:n ja CYP3A4:n estäjä) käytön yhteydessä.

*Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös Taulukko 1):*

Kun rosuvastatiinin kanssa on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos yhteiskäytön odotetaan suurentavan rosuvastatiinialtistusta (AUC) noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, joka syntyy 40 mg:lla rosuvastatiinia päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä (esimerkiksi 20 mg rosuvastatiinia ja gemfibrosiilia (1,9-kertainen AUC:n nousu) ja 10 mg rosuvastatiinia ja atatsanaviiri/ritonaviri-yhdistelmää (3,1-kertainen AUC:n nousu).

**Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistujen kliinisten tutkimusten tulosten mukaan**

<b>Samanaikaisesti käytetty lääkehoito</b>	<b>Rosuvastatiiniannostus</b>	<b>Muutos rosuvastatiinin AUC-arvossa*</b>
Siklosporiini 75 mg x 2/vrk - 200 mg x 2/vrk 6 kuukauden ajan	10 mg x 1, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Regorafeniibi 160 mg x 1, 14 vuorokauden ajan	5 mg:n kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviri 100 mg x 1/vrk 8 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg x 1 /vrk,	10 mg:n kerta-annos	2,8-kertainen ↑



7 päivän ajan		
Velpatasviiri 100 mg x 1	10 mg:n kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg / paritapreviiri 150 mg / ritonaviiri 100 mg x 1 / dasabuviiri 400 mg x 2, 14 vuorokauden ajan	5 mg:n kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg / elbasviiri 50 mg x 1, 11 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1, 7 vuorokauden ajan	5 mg x 1, 7 vuorokauden ajan	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg x 2/vrk 17 päivän ajan	20 mg x 1, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli 300 mg:n latausannos, jonka jälkeen 75 mg 24 tunnin välein	20 mg:n kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 päivän ajan	80 mg:n kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg x 1, 5 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 7 päivän ajan	10 mg x 1, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 11 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg x 2/vrk	ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg x 1, 5 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg x 1, 14 päivän ajan	10 mg x 1, 14 päivän ajan	1,2-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg x 2, 8 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	↔
Aleglitatsari 0,3 mg, 7 päivän ajan	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg x 3/vrk, 5 päivän ajan	10 mg:n kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg x 3/vrk, 7 päivän ajan	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg x 1/vrk, 7 päivän ajan	20 mg:n kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg x 2/vrk, 7 päivän ajan	80 mg:n kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg x 1/vrk, 11 päivän ajan	80 mg:n kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 päivän ajan	80 mg:n kerta-annos	20 % ↓
Baikaliini 50 mg x 3/vrk, 14 päivän ajan	20 mg:n kerta-annos	47 % ↓
* 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		

#### Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

##### *K-vitamiinin estäjät:*

Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariinia tai muita kumariiniantikoagulantteja) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMGC<sub>o</sub>A-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen yhteydessä suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

##### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:*

Rosuvastatiinin ja erään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen samanaikainen käyttö suurensi etinyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon suun kautta otettavaa ehkäisyvalmistetta valittaessa. Rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyviä farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla, joten ei voida poissulkea mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyisi samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajalti, ja tällöin yhdistelmä oli hyvin siedetty.

##### *Muut lääkevalmisteet:*

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

##### Pediatriset potilaat:

Interaktiotutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Interaktioiden määrää pediatrisilla potilailla ei tiedetä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Rosuvastatiinihoito on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

HMG-CoA-reduktaasin estymisestä sikiölle aiheutuva riski on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeiden tulokset ovat riittämättömiä reproduktiivisen toksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Jos tätä valmistetta käyttävä potilas tulee raskaaksi, lääkitys on lopetettava heti.

Rosuvastatiini erittyy rottien maitoon. Valmisteen erittymisestä maitoon ihmisellä ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia rosuvastatiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella rosuvastatiini ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvon kuljettamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä on otettava huomioon, että potilailla voi esiintyä hoidon aikana huimausta.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Rosuvastatiinilla havaitut haittavaikutukset ovat olleet pääosin lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinihoitoa saaneista potilaista keskeytti tutkimukseen osallistumisen haittatapahtumien vuoksi.

### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetyt rosvastatiinin haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta saatuihin kokemuksiin.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintyvyyden ja kohde-elinjärjestelmän mukaan.

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

**Taulukko 2. Haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta saatuihin kokemuksiin**

<b>Kohde-elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysreaktio mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Depressio
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, heitehuimaus			Polyneuropatia, muistinmenetykset	Perifeerinen neuropatia, unihäiriöt (unettomuus ja painajaiset)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä, hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi, vatsakipu		Pankreatiitti		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasien nousu	Keltaisuus, hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina, ihottuma, urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Myalgia		Myopatia (mukaan lukien lihastulehdus), rhabdomyolyyysi, lupuksen kaltainen oireyhtymä, lihasrepeämät	Nivelkipu	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia, jännevaivat (joskus komplikaationa jännerepeämät)

Kohde-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet				Hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia				Edeema
<sup>1</sup> Esintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5.6$ mmol/L, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).					

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä haittavaikutusten esiintyvyys on riippuvainen annoksesta.

#### Munuaisvaikutukset

Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg alle 1 %:lla potilaista proteiinin määrä virtsassa muuttui hoidon aikana liuskatestin arvosta 0 tai juuri havaittava, arvoon ++ tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaava muutos arvoon + oli vähäinen ja todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteinuria lievenee ja häviää yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa.

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

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

#### Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (myosiitti mukaan lukien) ja harvoin rhabdomyolyyysiä, johon on toisinaan liittynyt akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikkien annostusten yhteydessä, ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäville potilaille on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu, useimmiten kyse oli lievästä, oireettomasta ja ohimenevästä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut ( $> 5$  kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

#### Maksaan kohdistuvat vaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

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

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

#### Pediatriset potilaat

Kreatiini-kinaasiarvojen nousua  $>10 \times \text{ULN}$  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-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 pienemiseen 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 LDLpartikkeleiden 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-cholesterol), 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 heterosyygootista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Rosuvastatiini vaikutti kaikilla annoksilla suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42 homosyygootista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan 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 niasinihoitoon 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 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=8901) ja rosuvastatiinia 20 mg vuorokaudessa (n=8901) saaviin ryhmiin ja heitä seurattiin keskimäärin kahden vuoden ajan.

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

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

JUPITER-tutkimuksessa 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).

#### Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa (n = 176, joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon (n = 173, 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10-17-vuotiaat (Tannerin luokitus II-V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat saivat 5, 10 tai 20 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan, ja sen jälkeen kaikki saivat päivittäin rosuvastatiinia 40 viikon ajan. Tutkimuksen alkaessa noin 30 % potilaista oli 10 - 13-vuotiaita ja noin 17 % oli Tanner luokkaa II, 18 % Tanner luokkaa III, 40 % Tanner luokkaa IV ja 25 % Tanner luokkaa V.

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

40 viikon avoimen osan lopussa, kun 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 painoaindeksiin 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 perinnöllinen 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 perinnöllistä 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 lumehoitojaksoa 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 vähennyksiä 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 vähentymistä 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.



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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen:

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

### Jakautuminen:

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesisistä 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 maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylimetaboliitin aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään kliinisesti inaktiivisena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

### Eliminaatio:

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana ja 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:

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

### Erytysryhmät:

#### *Ikä ja sukupuoli:*

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta kliinisesti merkitsevästi rosuvastatiinin farmakokineetiikkaan aikuisilla. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. ”Pediatriset potilaat” kohdan 5.2 lopussa).

#### *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 suurenevät noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Tutkittaessa potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (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:*

Kuljettajaproteiinit OATP1B1 ja BCRP osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien (kuten rosuvastatiinin) soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1:n (OATP1B1) ja/tai ABCG2:n (BCRP) geneettinen polymorfismi, on riski tavallista suurempaan rosuvastatiinialtistukseen. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c. 521CC- ja ABCG2 c. 421AA- polymorfismeihin liittyy suurempi rosuvastatiinialtistus (AUC) kuin SLCO1B1 c. 521TT- tai ABCG2 c. 421CC -genotyyppeihin. Tätä nimenomaista genotyyppien selvitystä ei rutiinomaisesti tehdä kliinisessä potilastyössä, mutta potilaille, joilla tiedetään esiintyvän tämän tyyppistä polymorfismia, suositellaan tavallista pienempää rosuvastatiinin vuorokausiannosta.

#### *Pediatriset potilaat:*

Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10-17-vuotiaita ja toiseen 6-17-vuotiaita heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatrisia 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 tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Spesifisiä testejä koskien mahdollisia hERG-geeniin kohdistuvia vaikutuksia ei ole suoritettu. Haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on ilmennyt kliinistä altistustasoa vastaavilla annoksilla eläinkokeissa, ovat: Toistuvien annosten toksisuutta koskevissa kokeissa maksan histopatologisia muutoksia, jotka todennäköisesti johtuivat rosuvastatiinin farmakologisista vaikutuksista, havaittiin hiirillä, rotilla ja pienemmissä määrin koirien sappirakoissa. Näitä muutoksia ei kuitenkaan nähty apinoilla. Lisäksi suurehkoilla rosuvastatiiniannoksilla havaittiin kiveksiin kohdistuvaa toksisuutta apinoilla ja koirilla. Selkeää lisääntymistoksisuutta todettiin rotilla, joilla poikueet jäivät tavallista pienemmiksi, poikasten paino oli normaalia alhaisempi ja poikasten eloonjääminen keskimääräistä huonompi käytettäessä emoilte toksisia annoksia, joilla savutettu altistustaso ylitti terapeuttisen altistustason moninkertaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa  
laktoosimonohydraatti  
krospovidoni (tyyppi B)  
hydroksipropyyliselluloosa  
natriumvetykarbonaatti,  
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti,  
hypromelloosi 6 Cp  
titaanidioksidi (E171)  
triasetiini  
keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaukset:

3 vuotta

HDPE-purkit:

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Läpipainopakkaukset:

Säilytä alle 30 °C.

HDPE-purkit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

OPA/AI/PVC-Alumiini-läpipainopakkaukset tai PVC/PVDC-Alumiini-läpipainopakkaukset:  
28, 30, 56, 90, 98, 100 tablettia.

HDPE purkki, jonka polypropyleenikierrekorkissa on silikageeli kuivatusainetta tai  
HDPE purkki, jossa polypropyleenikierrekorkki / lapsiturvallinen polypropyleenikierrekorkki sekä  
erillinen silikageeliä sisältävä kuivatusainesäiliö:  
30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Rosuvastatin Actavis 15 mg: 32909  
Rosuvastatin Actavis 30 mg: 32910

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.1.2016

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.8.2019