

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48 mg laktoosia.
Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 95 mg laktoosia.
Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 190 mg laktoosia.
Yksi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 171 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rosuvastatin Actavis 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, kaksoiskupera, keltainen tabletti, halkaisija 5,5 mm.

Rosuvastatin Actavis 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen, jakoura toisella puolella, halkaisija 7 mm.

Rosuvastatin Actavis 20 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen, jakoura toisella puolella, halkaisija 9 mm.

Rosuvastatin Actavis 40 mg kalvopäällysteinen tabletti: ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera, vaaleanpunainen, jakoura toisella puolella, tabletin koko 11,5 x 7 mm.

Rosuvastatin Actavis 10 mg, 20 mg ja 40 mg: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

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

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

Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan on 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.

Rosuvastatin Actavis annetaan mihin aikaan päivästä tahansa, ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Hyperkolesterolemian hoito

Suositteltu aloitusannos on 5 mg tai 10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statineja, 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 40 mg:aan (maksimiannos) voi harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydän- ja verisuonisairauden riski (erityisesti perheellistä hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4). Erikoislääkärin suositellaan seuraavan potilaan hoitoa, kun 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 perheellinen hyperkolesterolemia, tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

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

Annos on sovitettava 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 on jatkettava rosuvastatiinihoidon aikana.

Kokemusta käytöstä homotsygoottista perheellistä hyperkolesterolemiata sairastavien lasten hoitoon on vain pienestä joukosta 8-17-vuotiaita.

40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi lapsille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä rosuvastatiinia 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. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen 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 määrittäminen 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. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen näille potilaille.

Geneettinen polymorfismi

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan 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). 40 mg:n annos on vasta-aiheinen osalle tämän potilasryhmän potilaista (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on useiden eri kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien raskauden aikana) 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, on harkittava 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

Rosuvastatiinin käyttö on vasta-aiheista:

- 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 on 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.

40 mg:n annos on vasta-aiheinen 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 liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen vakavia munuaishaittoja on raportoitu enemmän 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä. Munuaisten toiminnan seuranta on harkittava 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luustolihasvaikutukset

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

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

Kreatiiniakinaasin (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 ylärajan), 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 on noudatettava 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 on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen ylärajan).

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 ($> 5 \times$ viitealueen ylärajan) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin $\leq 5 \times$ viitealueen ylärajan). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, hoito voidaan aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä rosuvastatiinin 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 lihaseikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniakinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibriinihappojohdosten (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, nikotiinihapon, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasinestäjien 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. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiinia ei saa käyttää, jos potilaalla on akuutti, vakava, myopatiaan viittaava tila tai raskauden lopettamiseen 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 valkoisilla (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 estäjä saava HIV-potilas, jolle harkitaan rosuvastatiinihoidon aloittamista tai rosuvastatiiniannoksen suurentamista. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiinin annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Fusidiinihappo

Rosuvastatin Actavista ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihappovalmisteiden kanssa, eikä fusidiinihappohoidon lopettamista 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 raskauden tapauksia (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/m², 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 massaindeksin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsyyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapset ja nuoret saivat rosuvastatiinia 52 viikon ajan, havaittiin kreatiiniinikinaasiarvojen 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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, 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 myopatariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja kohdan 4.5 Taulukko 1).

Siklosporiini: Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) suureni keskimäärin seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtosiin 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.

Proteasiinestäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteasiinestäjien 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 proteasiinestäjää 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 proteasiin 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-arvot kaksinkertaisiksi (ks. kohta 4.4).

Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella farmakokineetiikan 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 (≥ 1 g/vrk), myopatian riski suurenee. Näin käy todennäköisesti siksi, että kyseiset lääkkeet voivat yksinäänkin 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: 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 haittavaikutuksia 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 $AUC_{(0-t)}$ -arvoa 20 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 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 gemfibrotsiilia (1,9-kertainen AUC:n nousu) ja 10 mg rosuvastatiinia ja atatsanaviiri/ritonaviiri-yhdistelmää (3,1-kertainen AUC:n nousu).

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

Samanaikaisesti käytetty lääkehoito	Rosuvastatiiniannostus	Muutos rosuvastatiinin AUC-arvossa*
Siklosporiini 75 mg x 2/vrk - 200 mg x 2/vrk 6 kuukauden ajan	10 mg x 1, 10 vuorokauden ajan	7,1-kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg x 1, 14 vuorokauden ajan	5 mg:n kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1/vrk 8 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg x 1/vrk, 7 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	2,8-kertainen ↑
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 vuorokauden ajan	20 mg x 1, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg:n kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vuorokauden ajan	80 mg:n kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg x 1, 5	10 mg:n kerta-annos	1,6-kertainen ↑

vuorokauden ajan		
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 7 päivän ajan	10 mg x 1, 7 vuorokauden ajan	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 11 vuorokauden 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 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg x 1, 14 vuorokauden ajan	10 mg x 1, 14 vuorokauden ajan	1,2-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg x 2, 8 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	↔
Aleglitatsari 0,3 mg, 7 vuorokauden ajan	40 mg, 7 vuorokauden ajan	↔
Silymariini 140 mg x 3/vrk, 5 vuorokauden ajan	10 mg:n kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg x 3/vrk, 7 vuorokauden ajan	10 mg, 7 vuorokauden ajan	↔
Rifampisiini 450 mg x 1/vrk, 7 vuorokauden ajan	20 mg:n kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg x 2/vrk, 7 vuorokauden ajan	80 mg:n kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg x 1/vrk, 11 vuorokauden ajan	80 mg:n kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vuorokauden ajan	80 mg:n kerta-annos	20 % ↓
Baikaliini 50 mg x 3/vrk, 14 vuorokauden ajan	20 mg:n kerta-annos	47 % ↓
<p>* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiinin annostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.</p> <p>** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.</p>		

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiinin estäjät: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariinia tai muita kumariiniantikoagulantteja) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMGCoA-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 etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä on otettava 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:

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Interaktioiden määrää pediatriisilla 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 oletettavasti 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.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetyt rosuvastatiinin haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintyvyyden ja kohde-elinjärjestelmän mukaan. Haittavaikutusten esiintyvyydet 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, jotka perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta saatuihin kokemuksiin

Kohde-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysreaktio mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹				

Kohde-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Depressio
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, heitehuimaus			Polyneuropatia, muistinmenetys	Perifeerinen neuropatia, unihäiriöt (unettomuus ja painajaiset)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä, hengenahdistus
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi, vatsakipu		Pankreatiitti		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasien nousu	Keltaisuus, hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina, ihottuma, urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Myalgia		Myopatia (mukaan lukien lihastulehdus), rabdomyolyyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihastrepeämä	Nivelkipu	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia, jännevaivat (joskus komplikationa jännerepeämät)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Hematuria	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia				Edeema

¹ Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri ≥ 5.6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

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

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissa 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 rbdomyolyysiä, 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 lievistä, oireettomista ja ohimenevistä 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)

Rbdomyolyysin, 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 lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Jos potilas on ottanut yliannoksen, potilasta 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 pienentämiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa, ja lisäksi se 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-kolesterol), VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia, sekä suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL ja muu kuin HDL-kolesteroli/HDL sekä 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 familiaalinen 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 familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Rosuvastatiini vaikutti kaikilla annoksilla suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitetason 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:n homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden vasteet 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. Potilaille 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 %:n 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 pienemisen välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilaille 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: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (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 lumelääkeryhmään.

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritettussa *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli > 20 % (1 558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma 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 päätapahtuma merkittävästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 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) heterosygoottista 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 % rosuvastiinin 5 mg:n annoksella, 44,6 % rosuvastiinin 10 mg:n annoksella ja 50,0 % rosuvastiinin 20 mg:n annoksella verrattuna 0,7 %:iin lumelääkkeellä.

40 viikon avoimen osan lopussa, kun 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 painoindeksiin tai seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 4.4). Tämä tutkimus (n = 176) ei soveltunut lääkkeen harvinaisten haittavaikutusten vertailuun.

Rosuvastatiinia tutkittiin myös kahden vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa annos titrattiin tavoitetasoon (titration-to-goal). Tutkimukseen osallistui 198 iältään 6-17-vuotiaasta lasta (88 miespuolista ja 110 naispuolista tutkittavaa, Tanner-luokitus < II-V), joilla on heterosygoottinen 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 lipoproteiiniomuuttujien 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 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen: 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 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 inhibiitioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio: Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana ja loput erittyvät virtsaan. Noin 5 % erittyvät 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 eliminaatioprosessissa maksassa.

Lineaarisuus: Systeeminen altistus rosuvastatiinille suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu toistuvien annosten jälkeen.

Erityisryhmät:

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

Rotu: Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -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) suhteessa valkoihoisiin. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa 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 kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtosiin 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, mukaan lukien rosuvastatiinin soluun ottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1- c.521CC- ja ABCG2 c.421AA-genotyypit liittyvät suurempaan rosuvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC-genotyyppeihin. Tämä nimenomainen genotyypitys ei ole rutiinonomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. 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 sappirakoissa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni annoksilla, jotka olivat emoilte toksisia ja joilla saavutettu altistus ylitti hoitoannokset moninkertaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
krospovidoni (tyyppi B)
hydroksiopropyyliselluloosa
natriumvetykarbonaatti,
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti,
hypromelloosi 6 Cp
titaanidioksidi (E171)
triasetiini

Rosuvastatin Actavis 5 mg kalvopäällysteiset tableteissa lisäksi: keltainen rautaoksidi (E172)

Rosuvastatin Actavis 10 mg, 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi: punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset:

Rosuvastatin Actavis 5, 10, 20 ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit:

3 vuotta

HDPE-purkit

Rosuvastatin Actavis 5, 10 ja 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

3 vuotta

Rosuvastatin Actavis 40 mg kalvopäällysteiset tabletit:

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset:

Säilytä alle 30 °C.

HDPE-purkit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

OPA/Al/PVC-alumiini -läpipainopakkaukset:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (kalenteripakkaus), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC-PVDC-alumiini -läpipainopakkaukset:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (kalenteripakkaus), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 90 x 1, 98, 100 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE purkki, jossa polypropyleenikierrekorkki (korkissa silikageeliä sisältävä kuivausaine):

28, 30, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE purkki, jossa polypropyleenikierrekorkki / lapsiturvallinen polypropyleenikierrekorkki ja erillinen silikageeliä sisältävä kuivausainesäiliö: 28, 30, 100 ja 250 kalvopäällysteistä 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 37034
10 mg: 37035
20 mg: 37036
40 mg: 37037

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.5.2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 2.5.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 mg tablett innehåller 48 mg laktos
Varje 10 mg tablett innehåller 95 mg laktos
Varje 20 mg tablett innehåller 190 mg laktos
Varje 40 mg tablett innehåller 171 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosuvastatin Actavis 5 mg filmdragerade tabletter: rund, bikonvex, gul tablett, 5,5 mm i diameter.

Rosuvastatin Actavis 10 mg filmdragerade tabletter: rund, bikonvex, rosa tablett med en brytskåra på ena sidan, 7 mm i diameter.

Rosuvastatin Actavis 20 mg filmdragerade tabletter: rund, bikonvex, rosa tablett med en brytskåra på ena sidan, 9 mm i diameter.

Rosuvastatin Actavis 40 mg filmdragerade tabletter: oval, bikonvex, rosa tablett med en brytskåra på ena sidan, storlek 11,5 mm x 7 mm.

Rosuvastatin Actavis 10 mg, 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter: Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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 viktminskning) är otillräcklig.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till diet och 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 komplement till korrigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Innan behandling initieras ska patienten påbörja en kolesterolsänkande diet som skall fortsätta under behandlingen. Dosen ska individanpassas utifrån patientens svar på behandlingen och behandlingsmålet som bör utgå ifrån gällande riktlinjer.

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

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 mg eller 10 mg peroralt en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med någon statin och för patienter som överförs från 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 maxdosen 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 behandlingsmål med 20 mg och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg initieras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

Pediatrik population

Pediatrikt bruk får endast hanteras av specialister.

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

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 skall genomföras i enlighet med individuellt 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 skall fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling av barn i åldern 8–17 år med homozygot familjär kolesterolemi.

40 mg-tabletten är ej 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 till äldre

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

Behandling av 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 avsnitt 5.2).

Behandling av 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). Värdering 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.

Patienter predisponerade för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter predisponerade 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).

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 eller vid ökning av aminotransferaser 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. Sådana faktorer inkluderar:

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA reductashämmare 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

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 lansering 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. Våldigt 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 av rosuvastatin efter lansering 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 CK är markant förhöjt (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline 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 faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys, såsom

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA reductashämmare 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 CK är markant förhöjt (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmär, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad 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 \leq 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 på rosuvastatin 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, antimykotika (azolderivat), 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 vägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av rosuvastatin och fibrater (Se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som tyder på myopati eller av patienter predisponerade för njursvikt sekundärt till rhabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotension, större operation, trauma, allvarlig metabolisk-, endokrin- eller elektrolytrubbning 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 på mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter lansering är högre vid dosering med 40 mg.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyroidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi 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 HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av rosuvastatindoser 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).

Fusidinsyra

Rosuvastatin Actavis får inte administreras samtidigt som systemisk fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandlingen avbrytas under hela den tid behandlingen med fusidinsyra pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådas att omedelbart söka läkare vid symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling 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 Actavis och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, icke-produktiv hosta och försämring av allmänt hälsotillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient utvecklat interstitiell lungsjukdom, skall 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 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension) 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.

Pediatrik population

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

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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, 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 behandling med rosuvastatin och ciklosporin 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 det ges samtidigt med HMG-CoA reductashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. 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 antacida innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 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 en minskning av $AUC_{(0-t)}$ med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Fusidinsyra: Risken för myopati inklusive rbdomyolys 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. Det har förekommit rapporter om rbdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

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

Cytokrom P450: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isozymer. Rosuvastatin har dessutom låg affinitet till dessa enzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-baserad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

Interaktioner som kräver dosjusteringar (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 maximala 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 ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, engångsdos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, engångsdos	2,8-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 ↑
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, 5 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 tillgänglig	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	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, engångsdos	↔

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
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	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47 % ↓

*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

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 International Normalised Ratio (INR) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller andra kumarinantikoagulantia).

Avbruten behandling eller sänkning av rosuvastatindosen kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

Antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett peroralt antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av peroral antikonceptionell dos. Det finns inga farmakokinetiska data vid samtidig behandling med rosuvastatin och HRT och därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

Digoxin: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med digoxin.

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.

Vid användning av rosuvastatin ska kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel.

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit vissa bevis för reproduktiv toxicitet (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 köra bil eller sköta maskiner har inte studerats, men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Patienter som kör bil eller sköter maskiner bör informeras om att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

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

Tabell över biverkningar

Baserat på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktion presenterar följande tabell rosuvastatins biverkningsprofil. De biverkningar som anges nedan klassificeras efter frekvens och organsystem.

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

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

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Trombocytopeni		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem		
<i>Endokrina systemet</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psykiska störningar</i>					Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Yrsel			Polyneuropati Minnesförlust	Perifer neuropati Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar)
<i>Andningsvägar, bröstorg 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			Stevens-Johnsons

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Urtikaria			syndrom
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi		Myopati (inklusive myosit) Rabdomyolys Lupusliknande syndrom Muskelruptur	Artralgi	Immunmedierad nekrotiserande myopati Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation.
<i>Njurar och urinvägar</i>				Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Gynekomasti	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni				Ödem

¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension 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 dem som behandlats med 10 eller 20 mg och hos ca 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 proteinuri spontant vid fortsatt behandling.

Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag 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 studier visar att förekomsten är låg.

Skelettmuskelpåverkan: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt har rapporterats för 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 milda, 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 mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Undantagsvis fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt 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 > 10 gånger övre gränsen för normalvärdet 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas. 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 coenzym 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, vilket förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL. På så vis minskar det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker förhöjt LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Det sänker också ApoB, nonHDL, VLDLC, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, nonHDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

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

Dos (mg)	N	LDL	Totalkolesterol	HDL	TG	nonHDL	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 etnisk grupp, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

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

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

I en öppen studie (forcerad titrering) behandlades 42 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 multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (METEOR), randomiserades 984 patienter mellan 45 och 70 år med låg risk för koronar hjärtsjukdom (definierad som Framingham risk < 10 % under 10 år), med genomsnittligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arterioskleros (detekterad med Carotid Intima media Thickness) till 40 mg rosuvastatin en gång dagligen eller placebo under 2 år. Rosuvastatin fördröjde signifikant graden av progression av maximum CIMT för de 12 platserna i halspulsådern jämfört med placebo med -0,0145 mm/år [95 % konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Förändringen från baseline 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 Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) 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 att erhålla 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 Framingham risk score vid baseline > 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 baseline ≥ 5 % (extrapolerad för att inkludera patienter över 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p = 0,0003$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p = 0,076$).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av 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, multicenter, placebokontrollerad 12-veckorsstudie ($n = 176$, 97 pojkar och 79 flickor) följt av en öppen 40-veckors dositeringsfas med rosuvastatin ($n = 173$, 96 pojkar och 77 flickor) erhöll 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 40 veckor öppna perioden med titrering till måldos, med dosering på upp till maximalt 20 mg en gång dagligen, hade 70 av 173 patienter (40,5 %) uppnått LDL-C-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

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

Rosuvastatin studerades också i en 2-årig öppen studie med titrering till måldos, där 198 barn i åldern 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi deltog (88 pojkar och 110 flickor), Tannerstadium $< \text{II–V}$). Startdosen var 5 mg rosuvastatin en gång dagligen för samtliga patienter. Patienterna i åldern 6–9 år ($n = 64$) kunde upptitreras till en max-dos om 10 mg en gång dagligen, medan max-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 , 10 till < 14 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. Förändringarna var samtliga i riktning mot förbättrad lipidrespons och kvarstod under 2 år.

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

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad 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 total kolesterol (20,1 %, $p=0,003$), non-HDL-kolesterol (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Minskningar sågs också i TG, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, total kolesterol/HDL-kolesterol, non-HDL-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 %), total kolesterol (19,2 %) och non-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 rosuvastatin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, primär kombinerad dyslipidemi och som prevention mot kardiovaskulära händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter ca 5 timmar. Absolut biotillgänglighet är ca 20 %.

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

Metabolism: Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). *In vitro* metabolismstudier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet 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-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA-reduktas.

Eliminering: Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är ca 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Medelplasmaclearance är ca 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 upprepad dosering.

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 ”Pediatrik population” nedan).

Etnisk tillhörighet: Farmakokinetikstudier visar en ca tvåfaldig ökning av median AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av median 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-desmetylmetylmetaboliten. 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-desmetylmetylmetabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady-state för patienter som genomgår hemodialys var ca 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 för 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.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet, 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, råttor och i mindre utsträckning med effekter 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 vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon (typ B)
Hydroxipropylcellulosa
Natriumvätekarbonat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat
Hypromellos 6Cp
Titanidioxid (E171)
Triacetin
Gul järnoxid (E172) i *Rosuvastatin Actavis 5 mg filmdragerade tabletter*
Röd järnoxid (E172) i *Rosuvastatin Actavis 10 mg, 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter*

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Bliester:

Rosuvastatin Actavis 5 mg, 10 mg, 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter
3 år

HDPE-burkar:

Rosuvastatin Actavis 5 mg, 10 mg, 20 mg filmdragerade tabletter
3 år

Rosuvastatin Actavis 40 mg filmdragerade tabletter

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Bliesterförpackningar:

Förvaras vid högst 30 °C.

HDPE-burkar:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC-aluminium-bliester:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (kalenderförpackning), 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 filmdragerade tabletter.

PVC-PVDC-aluminiumblister:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (kalenderförpackning), 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 90x1, 98, 100, 100x1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med en polypropenskruvkork med en integrerad torkmedelsbehållare med kiselgel: 28, 30, 100, 250 filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med en polypropenskruvkork/barnsäker polypropenskruvkork och en separat torkmedelsbehållare med kiselgel: 28, 30, 100, 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 37034
10 mg: 37035
20 mg: 37036
40 mg: 37037

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.5.2020
Datum för den senaste förnyelsen: 2.5.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.10.2020