

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin Glenmark 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosuvastatin Glenmark 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosuvastatin Glenmark 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosuvastatin Glenmark 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

5 mg: Yksi tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 17,43 mg laktoosimonohydraattia.

10 mg: Yksi tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 34,87 mg laktoosimonohydraattia.

20 mg: Yksi tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 69,73 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg: Yksi tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 139,47 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rosuvastatin Glenmark 5 mg -tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kooltaan noin 4,50 mm olevia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella ”C”.

Rosuvastatin Glenmark 10 mg -tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kooltaan noin 5,50 mm olevia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella ”D”.

Rosuvastatin Glenmark 20 mg -tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kooltaan noin 7,00 mm olevia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella ”O”.

Rosuvastatin Glenmark 40 mg -tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita, kooltaan noin 11,6 x 7,0 mm olevia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G 264” ja toisella puolella ”40”.

## 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 lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, painonpudotuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostusta on muutettava yksilöllisesti hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Rosuvastatin Glenmark voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

### **Hyperkolesterolemian hoito**

Suosittelun aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa tulee ottaa huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydäntapahtumien riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa nostaa seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) tulee harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4). Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

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

### **Pediatriset potilaat**

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

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

#### **Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia**

Lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

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

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

#### **Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia**

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 6-17-vuotiaiden lasten suositeltu annos on enintään 20 mg kerran vuorokaudessa.

Aloitusannos 5-10 mg kerran vuorokaudessa riippuu iästä, painosta ja aikaisemmasta statiinien käytöstä. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa (maksimiannos) yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota on jatkettava rosuvastatiinihoidon aikana.

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

40 mg:n tabletti ei sovellu käytettäväksi pediatriksille potilaille.

#### 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.

#### **Käyttö iäkkäille**

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

#### **Annostus potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa. Suositeltu aloitusannos kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) on 5 mg. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rosuvastatiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### **Annostus potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta**

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurentuneet potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat  $\geq 7$ . Suurentuneita pitoisuuksia on kuitenkin havaittu potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4). Kokemusta ei ole potilaista, joiden Child-Pugh-pisteet ovat > 9. Rosuvastatiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

#### **Rotu**

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

#### **Geneettinen polymorfismi**

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää Rosuvastatin Glenmark -päiväannosta.

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

Potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, suositeltu aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4).

40 mg:n annos on vasta-aiheinen joillekin edellä mainituista potilaista (ks. kohta 4.3).

#### **Samanaikainen hoito**

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rabdomyolyysi) riski kasvaa, kun Rosuvastatin Glenmark -valmisteen kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa

Rosuvastatin Glenmark -hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa Rosuvastatin Glenmark -valmisteen kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin Glenmark on vasta-aiheinen

- 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 joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä-lääkitys (katso kohta 4.5)
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

40 mg:n annos on vasta-aiheinen potilaille, joilla on myopatialle/rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä. Tällaisiin tekijöihin kuuluvat mm:

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

(Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2.)

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen vakavia munuaishaittavaikutuksia on raportoitu enemmän 40 mg:n annoksesta. Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

#### Luustolihasvaikutukset

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

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

### Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen

Määrittystuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-arvoja ei tule määrittää liikunnan jälkeen eikä muiden CK-arvojen suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-perusarvot ovat huomattavasti suurentuneet ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja) tulisi arvo tarkistaa 5–7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-taso on tarkistettunakin yli  $5 \times$  viitealueen yläraja.

### Ennen hoitoa

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkun toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

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

### Hoidon aikana

Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin  $\leq 5 \times$  viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella rosuvastatiinia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiinimaisesti seurata. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM) hyvin harvoin. IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, 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 fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, 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 lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5. ja 4.8).

Rosuvastatin-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta ilmenee. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatin-valmisteen

ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

Rosuvastatiinia ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rbdomyolyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

#### Maksavaikutukset

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä rosuvastatiinia potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen on vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

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

#### Rotu

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

#### Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos arvellaan, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito tulee lopettaa.

#### Diabetes mellitus

Jotkin tiedot viittaavat siihen, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin sellaisilla potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen varsinainen hoito on asianmukaista. Statiinien vaskulaaririskiä vähentävät vaikutukset ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä hoitoa tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6–6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava kansallisten suositusten mukaisesti kliinisiä ja biokemiallisia mittareita käyttäen.



JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinilla ja 2,3 % lumelääkkeellä, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeri oli 5,6–6,9 mmol/l.

#### Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaiden, rosuvastatiinilla lääkittyjen lapsipotilaiden lineaarisen kasvun (pituus), painon, kehon painoindeksin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsytyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapset ja nuoret saivat rosuvastatiinia 52 viikon ajan, havaittiin kreatiiniinikaasiarvojen 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).

Rosuvastatin Glenmark 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**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

##### **Kuljettajaproteiinien estäjät:**

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

##### *Siklosporiini*

Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, suureni rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) 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.

##### *Proteaasin estäjät*

Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin pitoisuutta (ks. Taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja C<sub>max</sub>-arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatin Glenmark -valmisteen ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan Rosuvastatin Glenmark -annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

##### **Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet**

Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin C<sub>max</sub> ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

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

### **Etsetimibi**

Rosuvastatin Glenmark -valmisteen (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).

### **Antasidi**

Annettaessa Rosuvastatin Glenmark -valmistetta yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidi-suspension kanssa laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni annosteltaessa antasidi kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

### **Erytromysiini**

Rosuvastatin Glenmark -valmisteen ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

### **Sytokromi-P450-entsyymit:**

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu potilailla, jotka ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

**Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös Taulukko 1):** Kun Rosuvastatin Glenmark -valmisteen kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, Rosuvastatin Glenmark -annosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatin Glenmark -valmisteen suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa Rosuvastatin Glenmark 40 mg päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi Rosuvastatin Glenmark 20 mg ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja Rosuvastatin Glenmark 10 mg ja atatsanaviiri/ritonaviiri (3,1-kertainen).

Jos lääkevalmisteen havaitaan suurentavan rosuvastatiinin AUC-arvon alle kaksinkertaiseksi, aloitusannosta ei tarvitse pienentää, mutta jos Rosuvastatin Glenmark-annos suurennetaan yli 20 mg:aan, on noudatettava varovaisuutta.

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

**Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen vähintään kaksinkertaiseksi**

<b>Samanaikaisesti käytetty lääke ja annostus</b>	<b>Rosuvastatiiniannostus</b>	<b>Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa</b>
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) + voksilapreviiri (100 mg) kerran päivässä, 15 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑
Siklosporiini 75–200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Darolutamidi 600 mg, kahdesti päivässä, 5 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	5,2-kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä,	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑

14 päivään ajan		
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/ paritapreviiri 150 mg/ ritonaviiri 100 mg kerran päivässä/ dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg Kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑ ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
<b>Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen alle kaksinkertaiseksi</b>		
<b>Samanaikaisesti käytetty lääke</b>	<b>Rosuvastatiini</b>	<b>Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*</b>
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg 1 x /vrk, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	**1,4-kertainen ↑
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	**1,2-kertainen ↑
<b>Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneminen</b>		
<b>Samanaikaisesti käytetty lääke</b>	<b>Rosuvastatiini</b>	<b>Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*</b>
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	28 % ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓
* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.		
Suureneminen ”↑”, pieneminen ”↓”.		
** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.		
AUC = käyrän alla oleva pinta-ala		

Seuraavilla lääkevalmisteilla tai yhdistelmillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta rosuvastatiinin AUC-suhteeseen, kun niitä annettiin samanaikaisesti:

Aleglitatsaari 0,3 mg 7 vuorokauden ajan, fenofibraatti 67 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa 11 päivän ajan, fosamprenaviiri 700 mg ja ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 päivän ajan, ketokonatsoli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, rifampisiini 450 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan, silymariini 140 mg kolme kertaa vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

### **K-vitamiinin estäjät**

Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti Rosuvastatin Glenmark -valmisteella saattaa se muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana nostaa International Normalised Ratio -arvoa (INR). Rosuvastatin Glenmark -hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

### **Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:**

Rosuvastatin Glenmark -valmisteen ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole Rosuvastatin Glenmark -valmisteen ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettistä tietoa, ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

### **Muut lääkevalmisteet**

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

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

Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, Crestor-hoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Interaktioiden määrää pediatrisilla potilailla ei tiedetä.

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

Rosuvastatin Glenmark on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista on vain vähän näyttöä lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Jos tätä valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

Rotissa rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen osalta ei asiasta ole tietoa (ks. kohta 4.3).

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

Tutkimuksia rosuvastatiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Rosuvastatin Glenmark -valmisteen farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että se vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Rosuvastatin Glenmark -valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin ja laajaan markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti (system organ class, SOC).

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Heitehuimauks			Polyneuropatia Muistinmenetyks	Perifeerinen neuropatia  Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaiset)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>mistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<i>Luusto, lihakset</i>	Lihaskipu		Myopatia	Nivelkipu	Jännevaivat,

<u>ja sidekudos</u>			(mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihastrepeämä		joiden komplikaationa joskus repeämä  Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				Verivirtsaisuus	
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				Gynekomastia	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Voimattomuus				Turvotus
<sup>1</sup> Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri $\leq 5,6$ mmol/l, painoindeksi (BMI) $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).					

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

### **Munuaisvaikutukset**

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

Hematuriaa on havaittu Rosuvastatin Glenmark -valmisteella hoidetuissa potilaissa ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

### **Luustolihasvaikutukset**

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen Rosuvastatin Glenmark -valmistetta käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

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

### **Maksavaikutukset**

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

seksuaalinen toimintahäiriö  
poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyysiä sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

### **Pediatriset potilaat**

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

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä aittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Maksan toimintaa ja kreatiiniakinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10A A07

#### Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursori mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemisestä vastaava keskeinen elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

**Taulukko 3. Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)**

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	Non-HDL-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

Kliininen vaste 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

Rosuvastatin Glenmark tehoa 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 kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % rosuvastatiinin 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435:lle heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

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

On osoitettu, että yhdistettäessä Rosuvastatin Glenmark fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä Rosuvastatin Glenmark niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4.).

Monikansalliseen lumekontrolloituun kliiniseen kaksoissokkotutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin mukaan alle 10 %:n riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkittävästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumelääkkeeseen verrattuna (0,0145 mm/vuosi [95 %:n luottamusväli 0,0196, 0,0093; p < 0,0001]). Muutos lähtötasosta oli 0,0014 mm/vuosi (0,12 %/vuosi [ei-merkittävä]) rosuvastatiinilla verrattuna lumeryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi (p < 0,0001)]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta Rosuvastatin Glenmark 40 mg -valmisteen kohdepotilasryhmää. 40 mg annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).



Rosuvastatiinia arvioivassa JUPITER-interventiotutkimuksessa (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jossa selvitettiin rosuvastatiinin vaikutusta huomattavan ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tapahtumien esiintymiseen, oli mukana 17 802 miestä ( $\leq 50$ -vuotiaita) ja naista ( $\leq 60$ -vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumelääkettä ( $n = 8901$ ) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa ( $n = 8901$ ), ja heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan.

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

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

JUPITER-tutkimuksessa oli 6,6 % rosuvastatiinia saavia ja 6,2 % lumelääkettä saavia tutkimushenkilöitä, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkun haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 % rosuvastatiinilla, 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumelääkkeellä) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumelääkkeellä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumelääkkeellä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumelääkkeellä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

### **Pediatriset potilaat**

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

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

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

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

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

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

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja 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 hyperkolesterolemiata 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 hyperkolesterolemiata 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 lähtötalanteeseen 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 maksimipitoisuus plasmassa saadaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

### Jakautuminen

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesisistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylijohdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

### Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniansannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loput erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

### Lineaarisuus

Pitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu pitkään kestävässä säännöllisessä käytössä.

### Eritysryhmät:

#### Ikä ja sukupuoli

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen 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 verrattuna Euroopassa asuivilta valkoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatio-

farmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

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

### **Maksan vajaatoiminta**

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat  $\geq 7$ . Kahden potilaan, joiden Child-Pugh-pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenivat. Kokemusta ei ole potilaista, joiden Child-Pugh-pisteet ovat > 9.

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta 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 sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin**

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Natriumvetykarbonaatti  
Magnesiumstearaatti

#### **Tabletin päällys**

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E1518)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos tabletit ovat muovipurkissa, pidä kansi tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/alumiini/PVC- ja alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 14, 15, 28, 30, 42, 56, 60, 84, 90 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on PP-kansi ja tiiviste. Purkit sisältävät piikuivausaineen. Pakkauskoot: 30, 50, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Rosuvastatin Glenmark 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34502  
Rosuvastatin Glenmark 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34503  
Rosuvastatin Glenmark 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34504  
Rosuvastatin Glenmark 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34505

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02/06/2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16/07/2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.01.2021