

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 41.9 mg laktoosia.
Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 41.9 mg laktoosia.
Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83.8 mg laktoosia.
Yksi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 167.6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: valkoisia, pyöreitä (halkaisija 7 mm), hieman kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle kaiverrettu numero 5.
10 mg: valkoisia, pyöreitä (halkaisija 7,5 mm), hieman kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle kaiverrettu numero 10.
20 mg: valkoisia, pyöreitä (halkaisija 10 mm), kalvopäällysteisiä ja viistoreunaisia tabletteja.
40 mg: valkoisia, kaksoiskuperia, kapselimuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja (koko 16 mm x 8,5 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

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

Annostus

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 Krka voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Kaikkia Rosuvastatin Krka -valmisteen vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelut 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 tulee ottaa huomioon potilaan kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 30 mg:aan tai 40 mg:aan (enimmäisannos) tulee harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti perinnöllistä 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 30 mg:n tai 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

Pediatriset potilaat

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

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

Heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

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

Annos tulee titrata lapsipotilaille yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava

ruokavalio ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota tulee jatkaa rosuvastatiinihoidon aikana.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 6–17-vuotiaiden lasten suositeltu annos on enintään 20 mg 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.

30 mg ja 40 mg tabletit eivät sovi käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä Rosuvastatin Krka -valmistetta 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.

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. 30 mg ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rosuvastatin Krka on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3. ja 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Rosuvastatiinin systeeminen altistus ei suurentunut potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat ≤ 7. Suurentunutta systeemistä altistusta on 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.). Rosuvastatin Krka -valmistella ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh -pisteet ovat > 9. Rosuvastatin Krka on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3.).

Etninen tausta

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisilla potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Syntyperältään aasialaisille potilaille suositeltu aloitusannos on 5 mg. 30 mg:n ja 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 rosuvastatiinin vuorokausiannosta.

Annos potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

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

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

Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rابدomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin 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 rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin Krka on vasta-aiheinen

- potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 viitearvon 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 hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä

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

- kohtalainen munuaisen 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 annoksesta. Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita 30 mg:n ja 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rابدomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rابدomyolyysitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti. Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteydessä, rosuvastatiinin käyttöön liittyviä rابدomyolyysitapauksia on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

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

Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen

Määrittämistuloksen 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 ylärajan.

Ennen hoitoa

Kuten muitakin HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rosuvastatin Krka -valmistetta potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille 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 vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin $\leq 5 \times$ viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, hoito voidaan aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin Krka -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiininomaisesti seurata. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihaskipua ja kohonnut seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääketerapiaan. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (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 Rosuvastatin Krka -valmisteen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatin Krka -valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 30 mg:n ja 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5. ja 4.8.).

Rosuvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyysiä (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 lihasteikkoutta, -kipua tai -arkuutta ilmenee.

Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän päivää viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen.

Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Rosuvastatin Krka -valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

Rosuvastatin Krka -valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rhabdomyolysistä 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, varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Rosuvastatin Krka -valmistetta potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen Rosuvastatin Krka -hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatin Krka -hoito 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 annoksesta.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefrootinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, perussairaus tulee hoitaa ennen Rosuvastatin Krka -hoidon aloittamista.

Rotu

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

Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiini-altistuksen 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. Proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

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

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 laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

JUPITER-tutkimuksessa diabeteksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, pääasiassa niillä potilailla, joilla paastovernsokeri 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 kypsytyksen arviointi rajoittuu kaksi vuotta kestäneeseen tutkimusjaksoon. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

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

Vaikeat ihoreaktiot

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

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

Rosuvastatin Krka kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

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

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

Proteaasin estäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin altistusta (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_{max}-arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet: Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin C_{max} 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, fenofibraattia, toista fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin (≥ 1 g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 30 mg:n ja 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). Rosuvastatin Krka -valmisteen 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 laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Erytromysiini: Rosuvastatiinin 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 välittämia yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

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

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

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

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista

Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) +	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑

voksilapreviiri (100 mg) kerran päivässä, 15 päivän ajan		
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 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, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
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 ↑
Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen alle kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**
Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneminen		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20% ↓
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 erisuuruksilla 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 kumaroliantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti Rosuvastatin Krka -valmisteella saattaa Rosuvastatin Krka, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR). Rosuvastatin Krka -hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreenin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettista tietoa ei ole, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

Muut lääkevalmisteet

Digoksiini: Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Fusidiinihappo: Myopatioiden (mukaan lukien rhabdomyolyyssi) riski saattaa kasvaa, jos systeemistä fusidiinihappohoitoa ja statiinia annetaan samanaikaisesti. Tämän interaktion mekanismi, sekä se, onko kyseessä farmakodynaaminen vai farmakokineettinen mekanismi vai molemmat, on vielä tuntematon. Rhabdomyolyyssiä, (myös kuolemantapauksia), on raportoitu, kun rosuvastatiinia ja fusidiinihappoa on annettu samanaikaisesti. Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, tulee rosuvastatiinihoito keskeyttää koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Katso myös kohta 4.4.**

Pediatriset potilaat: Interaktiotutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Interaktioiden määrää pediatriisilla potilailla ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin Krka -valmiste on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Raskaus

Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasientsyymin inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muuten aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3). Jos Rosuvastatin Krka -valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, lääkitys on lopetettava heti.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rosuvastatiinin vaikutusta henkilön ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu. Farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini

vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Rosuvastatiinin haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittatapahtumien vuoksi.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin ja laajaan kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty 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 esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Kliinisiin tutkimuksiin ja kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Heitehuimaus			Polyneuropatia Muistinmenetykset	Perifeerinen neuropatia Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaiset) Myasthenia gravis
<i>Silmät</i>					Silmämyastenia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimestö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä

					Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihassärky		Myopatia (mukaan lukien lihastulehdus) Rabdomyolyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihaksen repeämä	Nivelkipu	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia Jännesairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Hematuria	
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus				Turvotus

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana semikvantitatiivisesti arvioituna liuskatestin arvosta 0 tai 'juuri havaittava', arvoon '++' tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaava muutos arvoon '+' oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa useimmissa tapauksissa 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 rosvastatiinilla hoidetuilla potilailla ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rabdomyolyysiä, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset: Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden HMGCoA-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).

Rabdomyolyyisia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksantransaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

Pediatriset potilaat

Kreatiiniakinaasiarvojen nousua (yli 10 x viitealueen yläraja) 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä hoitoa ei ole, jos potilas on ottanut yliannoksen. 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: C10AA07

Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienenemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin. Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDLpartikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rosuvastatiini pienentää suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Se pienentää myös ApoB:n, nonHDL kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n

pitoisuutta (ks. taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL sekä 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

Rosuvastatiinin 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

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa 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 heterotsygoottista perinnöllistä 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 vuorokaudessa. 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 homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan (mukaan lukien 8 pediatrisen potilaan) vaste 20-40 mg:lle rosuvastatiinia. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin koko potilasotoksessa 22 %.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui vain rajallinen määrä potilaita, on osoitettu, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4.).

Monikansalliseen plasebokontrolloituun kliiniseen kaksoissokkotutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45-70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin mukaan alle 10 % riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai plaseboa kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkittävästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumelääkkeeseen verrattuna (0,0145 mm/vuosi [95 % luottamusväli -0,0196, -0,0093; p<0,0001]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (-0,12 %/vuosi [ei-merkittävä]) rosuvastatiinilla verrattuna

lumelääkeryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ($p < 0,0001$)]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta rosuvastatiini 40 mg:n annoksen kohdepotilasryhmää. 40 mg:n 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 (≥ 50 -vuotiaita) ja naista (≥ 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 suoritettua *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteitys oli > 20 % (1558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkitsevästi ($p = 0,028$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 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 ≥ 5 % (ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkitsevästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 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 % potilasta oli 10-13-vuotiaita ja noin 17 % oli Tanner luokkaa II, 18 % Tanner luokkaa III, 40 % Tanner luokkaa IV ja 25 % Tanner luokkaa V.

LDL-kolesteroli väheni 38,3 % rosuvastatiinin 5 mg:n annoksella, 44,6 % rosuvastatiinin 10 mg:n annoksella ja 50,0 % rosuvastatiinin 20 mg:n annoksella verrattuna 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 kypsyyteen (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 oli heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Kaikkien potilaiden aloitusannos oli 5 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa. 6–9-vuotiaiden potilaiden (n = 64) annos voitiin titrata enimmäisannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa ja 10–17-vuotiaiden potilaiden (n = 134) annos enimmäisannokseen 20 mg kerran vuorokaudessa.

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

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiiniomuutustien 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 kypsyyteen ei havaittu, kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rosuvastatiinin enimmäispitoisuus plasmassa saadaan noin 5 tuntia suun kautta otetun annoksen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loput erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 20 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/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät:

Ikä ja sukupuoli

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokineetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen

hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. kohta 'Pediatriiset potilaat' alla).

Etninen tausta

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja C_{max} -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 7 tai alle. Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenivat. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child-Pugh -pisteet ovat yli 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 genotyyppeihin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilailla, 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 familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriisiin potilaisiin kohdistuva altistus näyttää olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa 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. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienuivat, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat emoille toksisilla annoksilla, jolloin systeemiset altistustasot olivat moninkertaisia verrattuna altistustasoihin, jotka saavutetaan hoitoannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi
Selluloosa, mikrokiteinen
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Butyloitu metakrylaattikopolymeeri, emäksinen

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot (yksittäispakattu läpipainopakkaus OPA/A/PVC-alumiinifolio): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 28743
10 mg: 28744
20 mg: 28745
40 mg: 28746

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.7.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.3.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 41,9 mg laktos.
Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 41,9 mg laktos.
Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 83,8 mg laktos.
Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 167,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

5 mg: Vita, runda (diameter 7 mm), något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter och präglade med nummer 5 på ena sidan.

10 mg: Vita, runda (diameter 7,5 mm), något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, och präglade med nummer 10 på ena sidan.

20 mg: Vita, runda (diameter 10 mm), filmdragerade tabletter med fasade kanter.

40 mg: Vita, bikonvexa, kapselformade filmdragerade tabletter (storlek: 16 mm x 8,5 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hyperkolesterolemi

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

Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder med homozygot familjär hyperkolesterolemi; som tillägg till diet och annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-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 korrigerigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Eventuellt kommer inte alla styrkor av Rosuvastatin Krka att finnas tillgängliga.

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 eller 10 mg peroralt en gång dagligen både för statinnaiva och patienter som bytt från behandling med en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska patientens kolesteronivå 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 ökning av dosen till 30 mg eller 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 30 mg eller 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)

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Titring 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.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

För barn i åldern 6–17 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade maximala dosen 20 mg en gång dagligen.

Den rekommenderade startdosen är 5–10 mg beroende på ålder, vikt och tidigare användning av statiner. Titring till en dos på högst 20 mg en gång dagligen ska genomföras i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, enligt rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar bör påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; denna diet ska fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

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

30 mg och 40 mg tablettorna är inte lämpliga för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

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

Behandling av 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). Doser 30 mg och 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Samtliga doser av Rosuvastatin Krka 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 av rosuvastatin för patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad systemisk exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). 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 Krka 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. Doser 30 mg och 40 mg är kontraindicerade 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). Doser 30 mg och 40 mg är kontraindicerade 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 Krka är kontraindicerat:

- för patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen 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 kombinationen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5)
- för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin
- under graviditet och amning samt för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel

30 mg och 40 mg doserna är kontraindicerade för patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys:

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

(Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2)

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin 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 30 mg eller 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. Väldigt 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.

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

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 Krka 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-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder >70 år
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

För dessa patienter ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandlingen 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 ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av Rosuvastatin Krka 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 med 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 (inkl gemfibrozil), ciklosporin, niktinsyra, antimykotika (azolderivat), proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Rosuvastatin Krka och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Rosuvastatin Krka och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade vid samtidig användning av Rosuvastatin Krka och fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin får inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter att behandling med fusidinsyra har satts ut. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienter bör rådås att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I exceptionella fall, när förlängd behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av Rosuvastatin Krka och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

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

Levereffekter

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Rosuvastatin Krka påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen med Rosuvastatin Krka bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.

Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter 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 Krka 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).

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 ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 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 könsmodnhet 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 könsmodnhet (se avsnitt 5.1).

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

Allvarliga hudbiverkningar

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

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

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se tabell 1). Rosuvastatin är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får ciklosporin (se avsnitt 4.3). Samtidig 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 vid steady-state. 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-reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade 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 Krka och ezetimib, i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig användning av rosuvastatin och ett antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskade när antacidumet 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 med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Cytokrom P450: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. 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 av rosuvastatin (se även tabell 1): När det är nödvändigt att administrera rosuvastatin tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av rosuvastatin justeras. Börja med en daglig dos på 5 mg av rosuvastatin om den förväntade ökningen i exponering (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den 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).

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

Om ett läkemedel observeras öka AUC för rosuvastatin mindre än 2-faldigt, behöver startdosen inte sänkas men försiktighet bör iakttas om dosen av rosuvastatin höjs till över 20 mg.

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

2-faldig eller högre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg OD, 15 dagar	10 mg, engångsdos	7,4-faldig ↑
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, engångsdos	5,2-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 ↑
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 50 mg 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 ↑

Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin*
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 ↑**

Minskning av AUC för rosuvastatin

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
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 ”↑”, minskning som ”↓”.

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

AUC = area under kurvan; OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Följande läkemedel/kombinationer hade ingen klinisk signifikant effekt på AUC-förhållandet för rosuvastatin vid samtidig administrering: Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar; Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagar; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar; Rifampin 450 mg OD, 7 dagar; Silymarin 140 mg TID, 5 dagar.

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K-antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan initiering av behandling eller dosökning av Rosuvastatin Krka 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 dosen av Rosuvastatin Krka kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

Antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av 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.

Fusidinsyra: Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination. Om behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med rosuvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. **Se även avsnitt 4.4.**

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin Krka är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Vid användning av Rosuvastatin Krka ska kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel. Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken förknippad med HMG-CoA-reduktashämning 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 Krka ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen milda och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kontrollerade 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 ($< 1/10\ 000$)

- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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) Myasthenia gravis
<i>Ögon</i>					Okulär myasteni
<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 Urticaria			Stevens-Johnsons syndrom Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<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	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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 proteinurin 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 och 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.

Pediatrisk population

Förhöjda kreatinkinasvärden $>10 \times \text{ULN}$ och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4). För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Patienten behandlas symtomatiskt och stödande 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, förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Rosuvastatin sänker också ApoB, 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	Total-kolesterol	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 ca 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 lipidfraktioner och att nå uppställda behandlingsmål. Efter titrering till 40 mg dagligen (12 veckors behandling) hade LDL-kolesterol sänkts med 53 %. 33 % av patienterna nådde mål för LDL-kolesterol enligt EAS (<3,0 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) behandlades 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi med 20-40 mg rosuvastatin. I den totala studiepopulationen var den genomsnittliga LDL-kolesterol 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 nivån 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-kolesterol på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arterioskleros (detekterad med Carotid Intima Media Thickness, CIMT) 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), buksmärter (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), ryggsmärter (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) följd 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-kolesterol 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 titreringen till måldosperioden, med dosering på upp till maximalt 20 mg en gång dagligen, hade 70 av 173 patienter (40,5 %) uppnått LDL-kolesterol-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

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

Rosuvastatin studerades också i en 2-årig öppen studie med titrering till måldos, där 198 barn i åldern 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi deltog (88 pojkar och 110 flickor, Tannerstadium <II–V). Startdosen var 5 mg rosuvastatin en gång dagligen för samtliga patienter. Patienterna i åldern 6–9 år ($n=64$) kunde upptitreras till en 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-kolesterol -43 % (vid baslinjen: 236 mg/dl, månad 24: 133 mg/dl). För de olika åldersgrupperna var genomsnittlig minskning av LS från baslinjen för LDL-kolesterol -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-kolesterol, total kolesterol, non-HDL-kolesterol, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, total kolesterol/HDL-kolesterol, triglycerider/HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol/HDL-kolesterol, 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 följde en specifik diet och behandlades med 10 mg rosuvastatin, en överkorsningsfas som bestod av en 6 veckors period med 20 mg rosuvastatin före eller efter en 6 veckors period med placebo och en 12 veckors underhållsfas under vilken alla patienter behandlades med 20 mg rosuvastatin. Patienter som fick ezetimib eller aferesbehandling när de började i studien fortsatte behandlingen under hela den tid studien pågick.

En statistiskt signifikant minskning ($p=0,005$) i LDL-kolesterol (22,3 %, 85,4 mg/dl eller 2,2 mmol/l) observerades efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Statistiskt signifikanta minskningar i totalkolesterol (20,1 %, $p=0,003$), nonHDL-kolesterol (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Minskningar sågs också i TG, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol, nonHDL-kolesterol/HDL-kolesterol och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Minskningen i LDL-kolesterol efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin följt av 6 veckors behandling med placebo kvarstod under 12 veckors kontinuerlig behandling. En patient hade en ytterligare minskning i LDL-kolesterol (8,0 %), totalt kolesterol (6,7 %) och non-HDL-kolesterol (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

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

Hos 7 utvärderingsbara barn och ungdomar (i åldern 8–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi (se ovan) i den öppna studien med forcerad titrering, var den procentuella minskningen i LDL-kolesterol (21,0 %), totalkolesterol (19,2 %) och nonHDL-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 20 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/icke-linjäritet

Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid upprepad dosering.

Särskilda patientgrupper:

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, filippinier, 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 systemisk exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Makrogol 6000
Butylerad metakrylatsampolymer, basisk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar (blistor av OPA/Al/PVC – Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28743
10 mg: 28744
20 mg: 28745
40 mg: 28746

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2011-07-01
Datum för förnyat godkännande: 2016-03-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.