

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi:

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

Alluranpunainen:

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

Paraoranssi:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

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

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

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, laihdutuksella) 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 on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostus on yksilöllinen, ja sitä on säädettävä hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelut aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statineja sekä potilaille, joilta toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa on otettava huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) on harkittava vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksissa (ks. kohta 4.4.). Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitystä 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 (Tannerin luokitus <II–V)

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 6-17-vuotiaiden lasten suositeltu annos on enintään 20 mg kerran vuorokaudessa. Aloitusannos 5-10 mg kerran vuorokaudessa riippuu iästä, painosta ja aikaisemmasta statiinien käytöstä. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa (maksimiannos) yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavaliota ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota on jatkettava rosuvastatiinihoidon aikana.

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

40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Käyttö iäkkäille potilaille

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

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

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

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

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

Rotu

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

Geneettinen polymorfismi

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

Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

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

Samanaikainen hoito

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

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista

- potilaille, joilla on yliherkkyys rosuvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi kohonneet seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitearvon ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

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

- kohtalainen munuaisen vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)
 - kilpirauhasen vajaatoiminta
 - perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai hänen suvussa
 - lihashaittavaikutukset jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
 - alkoholin väärinkäyttö
 - tilanteet, joissa rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua
 - aasialaiset potilaat
 - samanaikainen fibraattien käyttö
- (ks. kohdat 4.4 , 4.5 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Munuaisvaikutukset

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

Luustolihasvaikutukset

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

Kreatiiniinaasin (CK) määrittäminen

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

Ennen hoitoa

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

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

Harkittaessa näille potilaille rosuvastatiinihoitoa, sen riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos CK-pitoisuus on ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja).

Hoidon aikana

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiltä potilailta CK-pitoisuus on määritettävä ja hoito keskeytettävä, jos CK-pitoisuus on huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-pitoisuus olisikin ≤ 5 x viitealueen ylärajan). Jos oireet häviävät ja CK-pitoisuus normalisoituu, voi hoidon aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin Accord -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-pitoisuuksia tarvitse rutiininomaisesti seurata.

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

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä Rosuvastatin Accord -valmistetta yhdistettynä muuhun lääketerapiaan. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasinstäjäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Rosuvastatin Accord -valmisteen ja

gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatin Accord -valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipidipitoisuuksien muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauteen fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta ilmenee. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

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

Maksavaikutukset

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

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

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

Rotu

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

Proteaasinestäjät

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

Laktoosi-intoleranssi

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Eräitä statiineja käytettäessä on raportoitu poikkeuksellisia interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia erityisesti pitkäaikaisessa lääketerapiassa olleilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sen oireita voivat olla

hengenhadistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsyneisyys, painonmenetys ja kuumeilu). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinilääkitys on keskeytettävä.

Diabetes mellitus

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Allergiset reaktiot paraoranssista ja alluranpunaista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

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

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

valmisteen annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

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

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

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

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

Erytromysiini: Rosuvastatiiniin ja erytromysiiniin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

Sytokromi-P450-entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyy. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu rosuvastatiiniin ja joko flukonatsolin (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolin (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori) samanaikaisessa käytössä.

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

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

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Siklosporiini 75 mg BID – 200 mg BID, 6 kuukautta	10 mg OD, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg /	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑

ritonaviiri 100 mg OD, 8 vrk		
Lopinaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 17 vrk	20 mg OD, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli 300 mg latausannos, sen jälkeen 75 mg 24 tunnin kuluttua	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg BID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg OD, 10 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 7 vrk	10 mg OD, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg / ritonaviiri 200 mg BID, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg BID	Ei saatavilla	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg OD, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg OD, 14 vrk	10 mg, OD, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg / ritonaviiri 100 mg BID, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitatsaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg TID, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg TID, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg OD, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg BID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg OD, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg QID, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	28 % ↓
Baikaliini 50 mg TID, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8 kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7 kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä/dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6 kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3 kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg / pibretasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	2,2 kertainen ↑
<p>* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.</p> <p>** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.</p> <p>OD = kerran vuorokaudessa; BID = kahdesti vuorokaudessa; TID = kolmesti vuorokaudessa; QID = neljästi vuorokaudessa</p>		

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin Accord on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä.

HMG-CoA-reduktaasientsyymin inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatu näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukkaa (ks. kohta 5.3). Jos tätä valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, hoito on lopetettava heti.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Rosuvastatin Accord -valmisteen käytössä havaitut haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti.

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

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000)	Hyvin harvinainen (< 1/10\,000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<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 Huimaus			Polyneuropatia Muistin menetykset	Perifeerinen neuropatia Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatuselimet</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens- Johnsonin oireyhtymä
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyyysi lupustyypinen oireyhtymä lihasten repeämä	Nivelkipu	Jännevaivat (joiden komplikaationa joskus ruptuura) Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja</i>				Gynekomastia	

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>rinnat</i>					
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus				Turvotus
¹ Esiintyvyyttä riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).					

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

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

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinia hoidetuissa potilaissa ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Jos potilas on ottanut yliannoksen, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, häntä on hoidettava oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä. Maksan toimintaa ja kreatiini-kinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA07

Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A:n muuttumisen kolesterolin esiasteeksi, mevalonaatiksi, ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin. Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluun ottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Annos	N	LDL-kolesterolin	Kokonaiskolesterolin	HDL-kolesterolin	TG	nonHDL-kolesterolin	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritettua *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli > 20 % (1 558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma merkittävästi

($p = 0,028$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,193$). *Post hoc* - analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9 302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason SCORE-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 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1.

Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,076$).

JUPITER-tutkimuksessa 6,6 % rosuvastatiinia ja 6,2 % lumelääkettä saaneista lopetti lääkityksen haittavaikutuksen takia. Tavallisimmat hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat myalgia (0,3 % rosuvastatiinilla ja 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla ja 0,02 % lumelääkkeellä) sekä ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla ja 0,03 % lumelääkkeellä).

Yleisimmät haittavaikutukset joita esiintyi useammin tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä olivat virtsatieinfektio (8,7 % rosuvastatiinilla ja 8,6 % lumelääkkeellä), nasofaryngiitti (7,6 % rosuvastatiinilla ja 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla ja 6,9 % lumelääkkeellä) ja myalgia (7,6 % rosuvastatiinilla ja 6,6 % lumelääkkeellä).

Pediatriiset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa ($n = 176$, joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon ($n = 173$, 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10–17-vuotiaat (Tannerin luokitus II–V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista 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 lumelääkkeen 0,7 % :iin.

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

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

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

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

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiiniuuttujen 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 familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalla 6-17-vuotiaalla lapsella ja nuorella. Tutkimukseen sisältyi aktiivinen neljän viikon pituinen johdantovaihe, jonka aikana potilaat noudattivat tiettyä ruokavaliota ja saivat rosuvastatiinia 10 mg:n annoksella, vaihtovuoroinen vaihe, joka sisälsi kuuden viikon hoitajakson, jonka aikana potilaat saivat rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella ja joka toteutettiin ennen kuuden viikon pituista lumehoitojaksoa tai sen jälkeen, sekä 12 viikon pituinen ylläpitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella. Potilaat, jotka tutkimuksen aloittaessaan saivat etsetimibi- tai afereesihoitoa, jatkoivat näitä hoitoja koko tutkimuksen ajan.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Eliminaatio: Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana ja loput erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa.

Plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo on noin 50 litraa tunnissa (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-membraanitransportterin välityksellä. Tällä transportterilla on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatiossa maksassa.

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

Erityisryhmät:

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Vedetön laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kevyt magnesiumoksidi

Magnesiumstearaatti (E470b)

Krospovidoni, tyyppi A (E1202)

Kalvopäällyste

5 mg:

Hypromelloosi (E464)

Triasetiini (E1518)

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Keltainen rautaoksidi (E172).

10 mg ja 20 mg:

Hypromelloosi (E464)

Triasetiini (E1518)

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Punainen rautaoksidi (E172),

Kinoliinikehittäin (E104),
Briljanttisininen (E133).

40 mg:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Purkit: kesto aika ensimmäisen avaamiskerran jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Pakkaus koot:

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

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

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

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

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.04.2020