

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Crestor 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Crestor 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Crestor 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Crestor 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina). Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94,88 mg laktoosimonohydraattia.

10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina). Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 91,3 mg laktoosimonohydraattia.

20 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina). Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 182,6 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina). Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 168,32 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

5 mg: Tabletti, kalvopäällysteinen
Pyöreä, keltainen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät 'ZD4522' ja '5' ja toinen puoli on ilman merkintöjä.

10 mg: Tabletti, kalvopäällysteinen
Pyöreä, vaaleanpunainen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät 'ZD4522' ja '10' ja toinen puoli on ilman merkintöjä.

20 mg: Tabletti, kalvopäällysteinen
Pyöreä, vaaleanpunainen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät 'ZD4522' ja '20' ja toinen puoli on ilman merkintöjä.

40 mg: Tabletti, kalvopäällysteinen
Soikea, vaaleanpunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'ZD4522' ja toisella puolella merkintä '40'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

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

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

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

Hyperkolesterolemian hoito

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

Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

Pediatriiset potilaat

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

40 mg:n tabletti ei sovellu käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä Crestor-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. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Crestor on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3. ja 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurentuneet potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat ≤ 7 . Suurentuneita pitoisuuksia 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.). Crestor-valmisteella ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh -pisteet ovat > 9. Crestor on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3.).

Rotu

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

Geneettinen polymorfismi

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

Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

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

Samanaikainen hoito

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

4.3 Vasta-aiheet

- 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 viitealueen ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä-lääkitys (katso kohta 4.5)
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

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

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

(Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisvaikutukset

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

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rابدomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen Crestor-valmistetta 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, Crestor-valmisteen käyttöön liittyviä rابدomyolyysitapauksia on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen

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

Ennen hoitoa

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

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

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt tulee arvioida tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5 x 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 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin ≤ 5 x viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Crestor-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 immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

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

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä Crestor-valmistetta yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasinestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Crestor-valmisteen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Crestor-valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5. ja 4.8.).

Crestor-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyssia

(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 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, Crestor-valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

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

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 viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Crestor-valmisteen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa.

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

Maksavaikutukset

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

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

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefroottinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, tulee perussairaus hoitaa ennen Crestor-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 rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei Crestor-annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Laktoosi-intoleranssi

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien

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

Diabetes mellitus

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin sellaisilla potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen varsinainen hoito on asianmukaista. Statiinien vaskulaaririskiä vähentävät vaikutukset ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä hoitoa tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6-6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava kansallisten suositusten mukaisesti kliinisiä ja biokemiallisia mittareita käyttäen.

JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinilla ja 2,3 % lumelääkkeellä, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeri oli välillä 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 kypsytyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytyteen (ks. kohta 5.1).

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

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

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

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet: Crestor-valmisteen 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, toista fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksina (≥ 1 g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

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

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

Erytromysiini: Crestor-valmisteen ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC -arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta (C_{\max}) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoontuhoisesta prokineettisestä vaikutuksesta.

Tikagrelori: Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Vaikka mekanismia ei tunneta tarkasti, joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiini-kinaasipitoisuuksia ja rabdomyolyyseja.

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

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

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järj estyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Rosuvastatiinin AUC-arvon suure neminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos ros uvas tatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voks ilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) + voks ilapreviiri (100 mg) kerran päivässä, 15 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑
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 ↑
Regorafeniibi 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 ↑
Roksadustaatti 200 mg QOD	10 mg, kerta-annos	2,9-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 ↑
Teriflunomidi	ei saatavilla	2,5-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 ↑
Kapmatinibi 400 mg 2 x /vrk	10 mg, kerta-annos	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Fostamatinibi 100 mg kahdesti päivässä	20 mg, kerta-annos	2,0-kertainen ↑
Febuksostaatti 120 mg kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Tafamidiisi 61 mg BID päivinä 1-2, jonka jälkeen OD päivinä 3-9	10 mg, kerta-annos	2,0-kertainen
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Rosuvastatiinin AUC-arvon suure neminen alle kaksinkertaiseksi		

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
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 pieneneminen

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 “↑”, pieneneminen “↓”.

** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla Crestor-annoksilla, 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:

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

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiinin estäjät: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti Crestor-valmisteella saattaa Crestor, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Crestor-hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Crestor-valmisteen ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole Crestor-valmisteen ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettistä tietoa, 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 interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita

digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Fusidiinihappo: Rosuvastatiinilla ja fusidiinihapolla ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla. Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, Crestor-hoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (**ks. myös kohta 4.4**).

Pediatriiset potilaat: Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten määrää pediatriisilla potilailla ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Crestor on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä.

Raskaus

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 Crestor-valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

Imetys

Julkaistuista raporteista saatavat rajalliset tiedot viittaavat siihen, että rosuvastatiinia esiintyy ihmisen rintamaidossa. Rosuvastatiini erittyy rottien rintamaitoon. Crestor-valmisteen vaikutusmekanismista johtuen haittavaikutusten riski imeväisellä on mahdollista. Crestor on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rosuvastatiinin käytön jälkeisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Crestor-valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei tutkimuksilla selvitetty. Crestor-valmisteen farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että Crestor vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Huimaus			Polyneuropatia Muistin menetys	Perifeerinen neuropatia Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet) Myasthenia gravis
<i>Silmät</i>					Silmämyastenia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyysi Lupuksen kaltainen oireyhtymä Lihastrepeämä	Nivelkipu	Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus				Turvotus

¹ Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri \geq 5,6 mmol/l, painoindeksi (BMI) $>$ 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutusten esiintyvyys on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Crestor-valmistetta 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 Crestor-valmisteella 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 Crestor-valmistetta käyttävillä potilailla 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.).

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä: seksuaalinen toimintahäiriö poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rhabdomyolyyssia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä 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

Ei ole spesifistä hoitoa, 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 LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	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

Crestor-valmisteen 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

Crestor 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 Crestor 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 % Crestor-valmisteen 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle Crestor-annosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla Crestor vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n

asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

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

On osoitettu, että yhdistettäessä Crestor fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä Crestor 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 plaseboon 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 plaseboryhmän 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 Crestor 40 mg kohdepotilasryhmää. 40 mg annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).

Rosuvastatiinia arvioivassa JUPITER-interventiotutkimuksessa (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jossa selvitettiin rosuvastatiinin vaikutusta huomattavan ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tapahtumien esiintymiseen, oli mukana 17 802 miestä (≥ 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 merkittävästi ($p = 0,028$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,193$). Post hoc -analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason riskipisteitys oli ≥ 5 % (ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkittävästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,076$).

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

rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

Pediatriset potilaat

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

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

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

52 viikon tutkimushoidon jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon 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 lipoproteiiniomuuttujien osalta: HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli, non-HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli, triglyseridi/HDL-kolesteroli, non-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, ApoB, ApoB/ApoA-1. Kukin näistä muutoksista merkitsi muutosta paremman lipidivasteen suuntaan ja muutokset säilyivät 2 vuoden ajan.

Vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin tai seksuaaliseen kypsytyteen ei havaittu, kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

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

afereesihoitoa, jatkoivat näitä hoitoja koko tutkimuksen ajan.

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rosuvastatiinin käytöstä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoidossa ja sydän-verisuonitapahtumien ehkäisyssä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rosuvastatiinin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen 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-desmetyyli- ja laktonimetabolitit. N-desmetyyli johdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiitioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei

pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli: Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterosygoottinen 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 verrattuna Euroopassa asuvilta valkoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja C_{max} -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Ympäristön ja geneettisten tekijöiden vaikutusta kyseiseen farmakokineettiseen eroon ei ole selvitetty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoisoiden ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä 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 vapaaehtoisin 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 . Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenlivat. 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 > 9.

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

Pediatriset potilaat: Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10–17-vuotiaita ja toiseen 6–17-vuotiaita heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriin 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 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 pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen vähenee. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumfosfaatti
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päälly

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Triasetiini
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172) (5 mg tabletit)
Punainen rautaoksidi (E172) (10 mg, 20 mg ja 40 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
HDPE-purkki: Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

5 mg, 10 mg, 20 mg ja 40 mg:

Alumiinilaminaatti/alumiiniläpipo inopakkaukset: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tablettia.

HDPE-purkit: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Crestor 5 mg: 19816
Crestor 10 mg: 17885
Crestor 20 mg: 17886
Crestor 40 mg: 17887

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Crestor 5 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.11.2012

Crestor 10 mg, 20 mg ja 40 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.3.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Crestor 5 mg filmdragerade tabletter
Crestor 10 mg filmdragerade tabletter
Crestor 20 mg filmdragerade tabletter
Crestor 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium). Varje filmdragerad tablett innehåller 94,88 mg laktosmonohydrat.

10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium). Varje filmdragerad tablett innehåller 91,3 mg laktosmonohydrat.

20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium). Varje filmdragerad tablett innehåller 182,6 mg laktosmonohydrat.

40 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium). Varje filmdragerad tablett innehåller 168,32 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

5 mg: Filmdragerad tablett.
Rund, gul tablett, präglad med "ZD4522" och "5" på ena sidan och blank på den andra sidan.

10 mg: Filmdragerad tablett.
Rund, rosa tablett, präglad med "ZD4522" och "10" på ena sidan och blank på den andra sidan.

20 mg: Filmdragerad tablett.
Rund, rosa tablett, präglad med "ZD4522" och "20" på ena sidan och blank på den andra sidan.

40 mg: Filmdragerad tablett.
Oval, rosa tablett, präglad med "ZD4522" på ena sidan och "40" på den andra sidan.

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 blandad dyslipidemi (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 eller andra lipidsänkande behandlingar (t. ex LDL-afes) eller när sådana behandlingar inte är lämpliga.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms löpa hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1), som komplement till korrigerig av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 eller 10 mg en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med statiner och för patienter som initieras på rosuvastatin från behandling med en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska patientens kolesterolvivå och risk för hjärtsjukdom liksom den potentiella risken för biverkningar tas i beaktande (se nedan). Om nödvändigt, kan dosjustering till nästa dosnivå göras efter fyra veckor (se avsnitt 5.1). En högre grad av biverkningsrapportering har observerats för dosen 40 mg jämfört med lägre doser (se avsnitt 4.8). En sista ökning av dosen till maxdosen 40 mg ska därför endast övervägas för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för hjärtsjukdom (särskilt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi) som inte når behandlingsmål med 20 mg och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg initieras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

I studien som undersökte minskning av risken för 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 ska 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 ska 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 en gång dagligen 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.

40 mg-tabletten är ej lämplig för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

Säkerhet och effekt vid användning hos barn under 6 år har inte studerats. Crestor 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.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min). Dosen 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Samtliga doser av Crestor är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det förekom ingen ökning av koncentrationen av rosuvastatin för patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökade koncentrationer 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 ingen erfarenhet av Crestor hos patienter med Child-Pugh score över 9. Crestor är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Etnisk tillhörighet

Ökad systemisk exponering har observerats hos asiater (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter av asiatiskt ursprung. Dosen 40 mg är kontraindicerad för dessa patienter.

Genetiska polymorfismer

Vissa typer av genetiska polymorfismer är kända för att leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter som man vet har sådana specifika typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av Crestor.

Patienter predisponerade för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter predisponerade för myopati (se avsnitt 4.4). Dosen 40 mg är kontraindicerad för vissa av dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rhabdomyolys) ökar när Crestor 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 Crestor. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med Crestor är oundviklig, bör nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av Crestor noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- 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 i serum eller vid ökning av någon aminotransferas 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 ett pålitligt preventivmedel.

40 mg dosen är kontraindicerad för patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys.

Sådana faktorer inkluderar bland annat:

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min)
- hypotyreos
- ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i familjen
- muskeltoxicitet vid behandling med annan HMG-CoA reductashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå
- patienter med asiatiskt ursprung
- samtidig användning av fibrater.

(Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2)

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser (40 mg) av rosuvastatin, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermitterent 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. Hos patienter som behandlas med 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Skelettmuskelpåverkan

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats för patienter som behandlats med Crestor i samtliga doser och särskilt vid doser >20 mg. Mycket 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 Crestor efter lansering högst vid dosering med 40 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

För att säkerställa korrekt bedömning av mätningens resultat, bör mätning av CK inte utföras efter träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka 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

Crestor liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys, såsom

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i familjen
- muskeltoxicitet 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 muskelsmärta, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med illamående eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är allvarliga och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet \leq 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av Crestor 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 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 ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Crestor ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

I kliniska studier på Crestor har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med Crestor och andra läkemedel. En ökad frekvens av myosit och myopati har dock setts för patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater (inkl gemfibrozil), ciklosporin, nikotinsyra, antimykotika (azolderivat), proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med några HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Crestor och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Crestor och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Crestor får inte administreras samtidigt med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet. Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra. I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Crestor och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

Crestor ska inte användas till patienter med symtom som tyder på allvarlig akut myopati eller till patienter predisponerade för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotension, större operation, trauma, svår metabolisk-, endokrin- eller elektrolytrubbning eller vid okontrollerade

krampanfall).

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 Crestor avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

Levereffekter

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Crestor påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar i serum över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter lansering är högst vid dosering med 40 mg.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyroidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi med Crestor 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 Crestor hos HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av Crestor-doser hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av Crestor justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Laktosintolerans

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

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 vasculär 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 nationella 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

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

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

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 Crestor 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 Crestor och ciklosporin sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se tabell 1). Crestor är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får ciklosporin (se avsnitt 4.3). Samtidig behandling med Crestor och ciklosporin påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktion är okänd, kan samtidig användning av proteashämmare starkt öka koncentrationen 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 vid steady-state respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av Crestor och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter dosjusteringar av Crestor 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 Crestor 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 kliniskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, annan fibrat eller lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA reductashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning med en fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg Crestor 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 Crestor och ezetimib, i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig användning av Crestor och en antacid suspension innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskade när antacida gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

Erytromycin: Samtidig administrering av Crestor 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.

Tikagrelor: Tikagrelor kan påverka renal utsöndring 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 minskad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys.

Cytokrom P450 enzymer: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. Rosuvastatin är dessutom svagt substrat för 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 Crestor tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av Crestor justeras. Börja med en dos på 5 mg en gång dagligen av Crestor om den förväntade ökningen i exponering (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av Crestor bör justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin troligen inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg av Crestor som tas utan interagerande läkemedel, till exempel en dos på 20 mg av Crestor tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av Crestor i kombination med atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Om ett läkemedel observeras öka AUC för rosuvastatin mindre än 2-faldigt, behöver startdosen inte sänkas men försiktighet bör iaktas om dosen av Crestor 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		
Samtidigt administrerat läkemedel	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 ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, engångsdos	2,9-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 ↑
Teriflunomid	Ej tillgänglig	2,5-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 ↑

Capmatinib 400 mg BID	10 mg, engångsdos	2,1-faldig ↑
Klopidogrel 300 mg som laddningsdos, följt av 75 mg vid 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Fostamatinib 100 mg två gånger dagligen	20 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Tafamidis 61 mg BID på dag 1 och 2 följt av OD på dag 3-9	10 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑

Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Samtidigt administrerat läkemedel	Rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
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

Samtidigt administrerat läkemedel	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 Crestor, 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 dosjusteringar av Crestor 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 kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras på adekvat sätt.

Oralt antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av Crestor och ett oralt antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av oralt antikonceptionsmedel. Det finns inga farmakokinetiska data vid samtidig behandling med Crestor och

HRT; därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning av kvinnor i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

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

Fusidinsyra: Inga interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har utförts. Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått denna kombination. Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med Crestor avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår (**se även avsnitt 4.4**).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Crestor är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvata preventivmedel.

Graviditet

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken med HMG-CoA-reduktashämning nyttan med behandlingen för under graviditet. Djurstudier har givit vissa bevis för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med Crestor ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

Begränsade data från publicerade rapporter tyder på att rosuvastatin återfinns i human bröstmjölk. Hos råttor utsöndras rosuvastatin i mjölken. På grund av Crestors verkningsmekanism finns det en potentiell risk för biverkningar hos spädbarnet. Crestor är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Det finns inga kända effekter på fertiliteten efter användning av rosuvastatin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan av Crestor på förmågan att köra bil eller använda maskiner har inte studerats men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Patienter som kör bil eller använder maskiner bör notera att yrsel kan uppträda.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som ses med Crestor är vanligen milda och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med Crestor 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 Buksmärtor		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	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation. Immunmedierad nekrotiserande myopati
<i>Njurar och urinvägar</i>				Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Gynekomasti	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni				Ödem

¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar frekvensen av biverkningarna att vara dosberoende.

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med Crestor. Mängden protein i urin förändrades från 0 eller ”spår” i sticktestet enligt semikvantitativ bestämning till 2+ eller mer 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 till 1+. I de flesta fall minskar och försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag har inte visat på något kausalt samband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom.

Hematuri har observerats hos patienter som behandlats med Crestor men data från kliniska studier visar att förekomsten är låg.

Skelettmuskelpåverkan: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt har rapporterats för patienter som behandlats med Crestor 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 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 i serum 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 högst vid dosering med 40 mg.

Pediatrik population: Förhöjda kreatinkinasvärden >10xULN 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. Vid överdos ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas om nödvändigt. 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

Crestor sänker förhöjda serumnivåer av LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Crestor sänker också ApoB, non-HDL, VLDLC, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Crestor minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, non-HDL/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	N	LDL	Totalkolesterol	HDL	TG	nonHDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling med Crestor och 90 % av maximalt svar uppnås oftast inom 2 veckor. Maximalt svar uppnås inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

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

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20 mg till 80 mg Crestor via forcerad titrering. Samtliga doser av Crestor 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 %. Trettio tre procent (33 %) av patienterna nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (EAS; <3 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) med 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi utvärderades patienternas svar på Crestor 20-40 mg. I den totala studiepopulationen var den genomsnittliga LDL-sänkningen 22 %.

Crestor har visats ge additiv effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-kolesterol i kombination med niacin (se avsnitt 4.4).

I en multinationell, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (METEOR), randomiserades 984 patienter mellan 45 och 70 år med låg risk för koronar hjärtsjukdom (definierad som Framingham risk <10 % under 10 år), med genomsnittligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med förstadium till arterioskleros (detekterad med Carotid Intima media Thickness) till 40 mg rosuvastatin en gång dagligen eller placebo under 2 år. Rosuvastatin fördröjde signifikant graden av progression av maximum CIMT för de 12 platserna i halspulsådern jämfört med placebo med -0,0145 mm/år [95 % konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Förändringen från baseline var -0,0014 mm/år (-0,12 %/år (icke-signifikant)) för rosuvastatin jämfört med en progression på +0,0131 mm/år (1,12 %/år ($p < 0,0001$)) för placebo. Ingen direkt korrelation mellan minskning av CIMT och risk för kardiovaskulära händelser har ännu visats. Populationen som studerades i METEOR hade låg risk för koronar hjärtsjukdom och representerar inte målgruppen för Crestor 40 mg. Dosen 40 mg bör endast förskrivas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög kardiovaskulär risk (se avsnitt 4.2).

I studien Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) utvärderades effekten av rosuvastatin på förekomsten av större kardiovaskulära händelser till följd av ateroskleros hos 17 802 män (≥ 50 år) och kvinnor (≥ 60 år).

Studiedeltagarna randomiserades till att erhålla placebo ($n=8\ 901$) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen ($n=8\ 901$) och följdes under en medelduration på 2 år.

LDL-kolesterol reducerades med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter med en Framingham risk score vid baseline > 20 % (1 558 patienter) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p=0,028$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens per 1 000 patientår var 8,8. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,193$). I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter (totalt 9 302 patienter) med en SCORE-risk vid baseline ≥ 5 % (extrapolerad för att inkludera patienter över 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p=0,0003$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,076$).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av placebobehandlade patienter användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), buksmärtor (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) och hudutslag (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligaste biverkningarna som förekom i minst lika hög frekvens som med placebo var urinvägsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmärtor (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) och myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrik population

I en dubbelblind, randomiserad, multicenter, placebokontrollerad 12-veckorsstudie ($n=176$, 97 pojkar och 79 flickor) följt av en öppen 40-veckors dositeringsfas med rosuvastatin ($n=173$, 96 pojkar och 77 flickor) erhöll patienter i åldern 10 till 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 till 13 år och cirka 17 %, 18 %, 40 % respektive 25 % befann sig i Tanner-stadium II, III, IV respektive V.

LDL-C reducerades med 38,3 %, 44,6 % respektive 50,0 % av rosuvastatin 5, 10 respektive 20 mg, jämfört med 0,7 % för placebo.

I slutet av den 40 veckor öppna perioden med titrering till maximalt 20 mg dagligen i syfte att uppnå målnivån för kolesterol, hade 70 av 173 patienter (40,5 %) uppnått LDL-C-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

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

Rosuvastatin studerades också i en 2-årig öppen studie med titrering till målnivå, 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 procentuella minskningen av minsta kvadratmedelvärdet (LS) från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 236 mg/dl, månad 24: 133 mg/dl). För de olika åldersgrupperna var genomsnittlig minskning av LS från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl) och -35 % (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) för åldersgruppen 6 till <10, 10 till <14 respektive 14 till <18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg och 20 mg uppnådde även statistiskt signifikanta genomsnittliga förändringar från baslinjen för följande sekundära lipid- och lipoproteinvariabler: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL C/HDL-C, ApoB och ApoB/ApoA-1. Förändringarna var samtliga i riktning mot förbättrad lipidrespons och kvarstod under 2 år.

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

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad överkorsningsstudie på flera center med en dos på 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6-17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Studien inkluderade en 4 veckors inledningsfas under vilken patienterna följde en viss 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 %, $p=0,003$), non-HDL-kolesterol (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Minskningar sågs också i TG, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol/HDL-kolesterol och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Minskningen i LDL-kolesterol efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin efter 6 veckors behandling med placebo kvarstod under 12 veckors kontinuerlig behandling. En patient hade en ytterligare minskning i LDL-kolesterol (8,0 %), totalt kolesterol (6,7 %) och non-HDL-kolesterol (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

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

Hos 7 utvärderingsbara barn och ungdomar (i åldern 8-17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi i den öppna studien med forcerad titrering (se ovan), var den procentuella minskningen i LDL-kolesterol (21,0 %), totalkolesterol (19,2 %) och non-HDL-kolesterol (21,0 %) från studiestarten efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin konsekvent med den procentuella minskningen i den ovannämnda studien hos barn och ungdomar med homozygot familjär

hyperkolesterolemi.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rosuvastatin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, primär blandad 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 av rosuvastatin 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* metabolism studier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin är svagt substrat för 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 kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet.

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad aktiv substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden i plasma är ca 19 timmar. Halveringstiden för eliminering 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

Plasmakoncentration av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid långvarig, regelbunden användning

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön: Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för rosuvastatin 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 AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatic-indiska patienter visar en ca 1,3-faldig ökning av median AUC och C_{max} . Effekten av miljö och genetiska faktorer på denna farmakokinetiska skillnad har inte studerats. 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-desmetylm metaboliten. 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-desmetylm metabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen av

rosuvastatin 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 förändring av koncentrationen 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 plasmakoncentration av rosuvastatin på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns ingen erfarenhet från patienter med Child-Pugh score över 9.

Genetiska polymorfismer: Disposition för HMG-CoA-reduktashämmare involverar transportproteiner för OATP1B1 och BCRP. Hos patienter med 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 in klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av Crestor.

Pediatrik population: Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatrika patienter i åldern 10 till 17 eller 6 till 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 kliniska doser 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 var flera gånger högre än terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumfosfat
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Triacetin
Titanidioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172) (5 mg tablett)
Järnoxid, röd (E172) (10 mg, 20 mg och 40 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mg, 10 mg, 20 mg och 40 mg:

Blister av aluminiumlaminat/aluminiumfolie: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter.

HDPE-burkar: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Crestor 5 mg: 19816

Crestor 10 mg: 17885

Crestor 20 mg: 17886

Crestor 40 mg: 17887

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Crestor 5 mg:

Datum för det första godkännandet: 15.9.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 6.11.2012

Crestor 10 mg, 20 mg och 40 mg:

Datum för det första godkännandet: 19.3.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 6.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.12.2023