

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg tabletti sisältää 22,939 mg laktoosimonohydraattia, 0,007 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa ja 0,006 mg paraoranssia FCF.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 mg tabletti sisältää 45,878 mg laktoosimonohydraattia 0,015 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa ja 0,013 mg paraoranssia FCF.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 mg tabletti sisältää 91,755 mg laktoosimonohydraattia, 0,029 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa ja 0,025 mg paraoranssia FCF.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 40 mg tabletti sisältää 183,510 mg laktoosimonohydraattia, 0,059 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa ja 0,051 mg paraoranssia FCF.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Rosuvastatin Orion 5 mg

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella ”53”. Tabletin koko on 5,8 mm x 3,8 mm.

Rosuvastatin Orion 10 mg

Vaaleanpunainen, pyöreä (halkaisija 5,8 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella ”54”.

Rosuvastatin Orion 20 mg

Vaaleanpunainen, pyöreä (halkaisija 7,4 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella merkintä ”55”.

Rosuvastatin Orion 40 mg

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella merkintä ”56”. Tabletin koko on 12,1 mm x 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemian hoito

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, laihdutuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.

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

Kardiovaskulaaritapahtumien esto

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaan on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen rosuvastatiini -hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostus on yksilöllinen ja sitä on säädettävä hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

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

Hyperkolesterolemian hoito

Suosittelut aloitusannokset on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa on otettava huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa säätää seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) on harkittava vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), ja 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 lääkitystä 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)

Heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

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

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Homotsygoottista familiaalista 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 sovi käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä Rosuvastatin Orion -tabletteja ei suositella käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille.

Käyttö iäkkäille

Suosittu aloitusannos yli 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. Rosuvastatiini 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 määrittämisestä tulee harkita (ks. kohta 4.4). Rosuvastatiinilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 9. Rosuvastatiini 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

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää rosuvastatiinin 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 rabdomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin, ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatiini on vasta-aiheinen

- potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen sofosbuviriin, velpatasviriin ja /voksilapreviriin yhdistelmä-lääkitys (ks. 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/rabdomyolyysille 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 on harkittava 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luustolihasvaikutukset

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

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

Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen

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

Ennen hoitoa

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

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

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

Hoidon aikana

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-pitoisuus on määritettävä ja hoito keskeytettävä, jos CK-pitoisuus on huomattavasti koholla ($> 5 \times$ viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin $\leq 5 \times$ viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-pitoisuus normalisoituu, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella rosuvastatiinia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei tarvitse rutiininomaisesti seurata CK-pitoisuutta. 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.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääketerapiaan. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolytyypisten sienilääkkeiden, proteaasimestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella.

Rosuvastatiinin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipidipitoisuuksien muutoksen tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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

vaikkeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

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

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

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 (ks. kohta 4.8). 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, Rosuvastatin Orion -valmisteen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

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

Maksavaikutukset

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

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

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefrootinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, perussairaus on hoidettava ennen rosuvastatiini -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 ritonaviriiniin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito on lopetettava.

Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Statiinien suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6–6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten suositusten mukaisesti.

JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, 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 painoindeksin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsyyden arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin eikä seksuaaliseen kypsyyteen (ks. kohta 5.1).

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

Laktoosi: Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos, tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Atsoväriaineet: Rosuvastatin Orion kalvopäällysteinen tabletti sisältää myös atsoväriaineita, alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129) ja paraoranssia FCF (E110), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

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

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

Proteasiin estäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteasiin 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 proteasiin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiriä/100 mg ritonaviiriä) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolmenkertaiseksi ja C_{max}-arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteasiin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet: Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin C_{max} ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Sytokromi-P450-entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä 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 rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa rosuvastatiini 40 mg päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi rosuvastatiini 20 mg ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja rosuvastatiini 10 mg ja atatsanaviiri/ritonaviiri (3,1-kertainen).

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

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista		
Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneneminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviri/velpatasviri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) + voksilapreviiri (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 kerran päivässä, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Darolutamidi 600 mg, kahdesti päivässä, 5 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	5,2-kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1- kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg 1 x /vrk, 7 vrk	10 mg, kerta-annos	2,8- kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ ritonaviiri 100 mg kerran päivässä/ dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Teriflunomidi	Ei tiedossa	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 kerran päivässä, 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 1 x /vrk	10 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9- kertainen ↑
Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen 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, kerran päivässä, 14 vrk	1,2- kertainen ↑**
Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneminen		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Erythromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20% ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47% ↓
*x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos -% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, pieneminen “↓”.		
**Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.		

AUC = käyrän alla oleva pinta-ala

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

Aleglitasaari 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 rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMGCoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole rosuvastatiinin 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. Rabdomyolyyssia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

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

Tikagrelori: Tikagrelori voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen anto on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiini-kinaasipitoisuuksia ja rabdomyolyyssia. Tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan munuaisten toiminnan ja kreatiini-kinaasiarvojen seuranta.

Pediatriset potilaat

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin Orion on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

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

HMG-CoA-reduktaasientsyymin inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3). Jos rosuvastatiinia käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia rosuvastatiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Rosuvastatiinin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini vaikuttaisi näihin kykyihin. Kuljetettaessa ajoneuvoa tai käytettäessä koneita on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuun tietoon ja laajaan kauppaan tulon 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombo-sytopenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet mukaan lukien angioedeema		
Umpieritys	Diabetes mellitus ¹				
Psykkiset häiriöt					Masennus
Hermosto	Päänsärky, huimaus			Polyneuropatia, muistin menetys	Perifeerinen neuropatia, unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet), Myasthenia gravis
Silmät					Silmämyastenia

Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina					Yskä, dyspnea
Ruoansulatus- elimistö	Ummetus, pahoinvointi, vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
Maksa ja sappi			Maksan transaminaasi- arvojen suureneminen	Keltaisuus, hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma, urtikaria			Stevens- Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti), rabdomyo- lyysi, lupuksen kaltaisen oireyhtymä, lihasrepeämä	Nivelkipu	Jännevaivat, joiden komplikaatio- na joskus repeämä, immuuni- välitteinen nekrotisoiva myopatia
Munuaiset ja virtsatiet				Verivirtsaisuus	
Sukupuoli- elimet ja rinnat				Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus				Turvotus
¹ Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m ² , kohonneet triglyseridiarvot, aiemmin todettu korkea verenpaine).					

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa 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 saadut tiedot eivät ole osoittaneet syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla. Kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

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

Rosuvastatiinia käyttäville potilaille on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK -pitoisuuden nousu; useimmiten kyse oli lievistä, oireettomista ja ohimenevistä tapauksista. Jos CK -pitoisuus on suurentunut (> 5 kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

Seksuaalinen toimintahäiriö

Poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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 läikehoidon keskeinen kohde-elin.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Annos	N	LDL-Kolesteroli	Kokonais-kolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	Ei-HDL Kolesteroli	ApoB	ApoA-I
<i>Lumelääke</i>	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Rosuvastatiinin kliininen vaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saavutetaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Pienellä potilasmäärällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Monikansalliseen lumekontrolloituun 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 lumelääkettä kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkitsevästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumelääkkeeseen verrattuna (-0,0145 mm/vuosi [95 % luottamusväli -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (-0,12 %/vuosi [ei-merkitsevä]) rosuvastatiinia saaneilla verrattuna lumeryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ($p < 0,0001$)]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR -tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski, eivätkä he edusta rosuvastatiini 40 mg:n kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).

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

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumelääkettä ($n = 8 901$) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa ($n = 8 901$), 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 riskipisteytys oli > 20 % (1 558 tutkimushenkilöä), yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma väheni merkitsevästi ($p = 0,028$) rosuvastatiinia saaneilla tutkimushenkilöillä lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,193$). Post hoc -analyysissä suuren riskin alaryhmässä, jossa tutkimushenkilöiden (9 302 tutkimushenkilöä) lähtötason riskipisteytys oli ≥ 5 % (ekstrapoloitu siten, että se sisältää yli 65-vuotiaat henkilöt) yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma väheni merkitsevästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinia saaneilla tutkimushenkilöillä lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,076$).

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

52 viikon tutkimushoidon jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin tai seksuaaliseen 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 perinnöllinen hyperkolesterolemia. Kaikkien potilaiden aloitusannos oli 5 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa. 6–9-vuotiaiden potilaiden (n = 64) annos voitiin titrata enimmäisannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa ja 10–17-vuotiaiden potilaiden (n = 134) annos enimmäisannokseen 20 mg kerran vuorokaudessa.

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

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiiniomuuttujien osalta: HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli, ei-HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli, triglyseridi/HDL-kolesteroli, ei-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, ApoB, ApoB/ApoA-1. Kukin näistä muutoksista merkitsi muutosta paremman lipidivasteen suuntaan ja muutokset säilyivät 2 vuoden ajan.

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

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

Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, LDL-kolesterolin havaittiin vähentyneen (22,3 %, 85,4 mg/dl tai 2,2 mmol/l) tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,005$) verrattuna lumelääkehoitoon. Tilastollisesti merkitseviä vähenemisiä havaittiin kokonaiskolesterolissa (20,1 %, $p = 0,003$), non-HDL-kolesterolissa (22,9 %, $p = 0,003$) ja ApoB:ssä (17,1 %, $p = 0,024$). Kun rosuvastatiinihoitoa oli annettu kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella, havaittiin myös triglyseridin, LDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin/HDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin/ HDL-kolesterolin ja ApoB/ApoA-1:n vähenemistä verrattuna lumelääkehoitoon. LDL-kolesterolin lasku, joka todettiin, kun potilas oli saanut rosuvastatiinihoitoa kuuden viikon ajan 20 mg:n annoksella ja sen jälkeen kuuden viikon ajan lumelääkettä, säilyi 12 viikkoa jatkuneen hoidon ajan. Annoksen suurentamisen jälkeen yhdellä potilaalla LDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli ja non-HDL-kolesteroli olivat edelleen vähentyneet (LDL-kolesteroli 8,0 %, kokonaiskolesteroli 6,7 % ja non-HDL-kolesteroli 7,4 %), kun potilas oli saanut kuuden viikon ajan 40 mg:n annosta. Avoimen jatkohoidon aikana yhdeksällä näistä potilaista, jotka olivat saaneet rosuvastatiinia 20 mg:n annoksella enintään 90 viikon ajan, LDL-kolesterolin vähenemä säilyi -12,1 %:n ja -21,3 %:n välillä.

Seitsemällä arvioitavissa olevalla homotsygoottista familiaalista 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 rosuvastatiinia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoidossa ja sydän-verisuonitapahtumien ehkäisyssä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rosuvastatiinin maksimipitoisuus 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 laktonimetaboliitit. N-desmetyyli johdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuodolla ei uskota olevan kliinistä vaikutusta. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana (tästä osa on imeytynyt ja osa imeytymättä), 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

membraanikuljettajaproteiinin välityksellä. Tällä kuljettajaproteiinilla on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatiossa maksassa.

Lineaarisuus

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

Erytisyryhmät

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

Rotu: Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna Euroopassa asuvilta valkoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla AUC- ja C_{max} -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoisoiden ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtosiin 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 suurenevät. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Käytöstä potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9, ei ole kokemuksia.

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

Pediatriiset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiin tulleita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen

toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi B)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (15cP) (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi FCF (E110)
Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Rosuvastatin Orion -kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana läpipainopakkauksessa (PA/Al/PVC/Al) ja HDPE-purkissa, jossa on polypropeenisoljia.

Pakkauskoost:

Läpipainopakkaus:

5 mg, 10 mg ja 20 mg: 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tablettia.

40 mg: 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tablettia.

HDPE -purkki: 30, 100, 250 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AurobindoPharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Rosuvastatin Orion 5 mg: 29909
Rosuvastatin Orion 10 mg: 29910
Rosuvastatin Orion 20 mg: 29911
Rosuvastatin Orion 40 mg: 29912

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. syyskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

En 5 mg tablett innehåller 22,939 mg laktosmonohydrat, 0,007 mg allurarött AC och 0,006 mg para-orange.

Hjälpämnen med känd effekt

En 10 mg tablett innehåller 45,878 mg laktosmonohydrat, 0,015 mg allurarött AC och 0,013 mg para-orange.

Hjälpämnen med känd effekt

En 20 mg tablett innehåller 91,755 mg laktosmonohydrat, 0,029 mg allurarött AC och 0,025 mg para-orange.

Hjälpämnen med känd effekt

En 40 mg tablett innehåller 183,510 mg laktosmonohydrat, 0,059 mg allurarött AC och 0,051 mg para-orange.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosuvastatin Orion 5 mg

Rosafärgad, oval, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "J" på en sida och "53" på den andra sidan. Storlek: 5,8 x 3,8 mm.

Rosuvastatin Orion 10 mg

Rosafärgad, rund (diameter 5,8 mm), bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "J" på en sida och "54" på den andra sidan.

Rosuvastatin Orion 20 mg

Rosafärgad, rund (diameter 7,4 mm), bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "J" på en sida och "55" på den andra sidan.

Rosuvastatin Orion 40 mg

Rosafärgad, oval, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "J" på en sida och "56" på den andra sidan. Storlek: 12,1 x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hyperkolesterolemi

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

Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder med homozygot familjär hyperkolesterolemi; ensamt eller som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller när sådan behandling inte är lämplig.

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

Pediatrik population

Pediatrikt bruk får endast hanteras av specialister.

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

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 tolerans 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 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. Rosuvastatin Orion 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 rosuvastatin är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det förekom ingen ökning av den systemiska exponeringen av rosuvastatin för patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). Värdering av njurfunktionen bör övervägas för dessa patienter (se avsnitt 4.4). Det finns inga data för patienter med Child Pugh score över 9. Rosuvastatin är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Etnisk tillhörighet

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

Genetiska polymorfismer

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

Patienter predisponerade för myopati

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

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) ökar när rosuvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner (t.ex. ciklosporin och vissa proteashämmare inklusive kombinationer av ritonavir med atazanavir, lopinavir och/eller tipranavir; se avsnitt 4.4 och 4.5). När det är möjligt bör alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, bör man överväga att tillfälligt avbryta behandling med rosuvastatin. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med rosuvastatin är oundviklig, bör nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin är kontraindicerat:

- hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser eller vid ökning av aminotransferaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet
- hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- hos patienter med myopati
- hos patienter som samtidigt behandlas med kombinationen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5)
- hos patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin
- under graviditet och amning samt för kvinnor i fertil ålder som inte använder lämpligt/effektivt preventivmedel.

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

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreos
- tidigare personlig eller familjär historia av ärftliga muskelsjukdomar
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå
- patienter med asiatiskt ursprung
- samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Rapporteringsfrekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter lansering är högre vid dosering med 40 mg. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlats med 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Skelettmuskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys, har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg. Väldigt sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare. En farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas (se avsnitt 4.5) och försiktighet bör iaktas vid samtidig användning.

Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys i samband med användning av rosuvastatin efter lansering högre vid dosering med 40 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

Mätning av CK bör inte utföras efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör ett nytt prov tas inom 5-7 dagar. Om detta prov bekräftar ett CK-värde på > 5 gånger övre gränsen för normalvärdet bör behandling inte påbörjas.

Innan behandling

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

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare personlig eller familjär historia av ärftliga muskelsjukdomar
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

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

Under behandling

Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper, särskilt om den är associerad med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet \leq 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av rosuvastatin eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning kan övervägas om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter. Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

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

Rosuvastatin 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 rosuvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

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

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

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 (se avsnitt 4.8). Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör Rosuvastatin Orion avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

Levereffekter

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

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

Hos patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyroidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med rosuvastatin påbörjas.

Etnisk tillhörighet

Farmakokinetikstudier visar en ökad exponering hos asiater jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Proteashämmare

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos patienter som fått rosuvastatin samtidigt som olika proteashämmare i kombination med ritonavir. Såväl fördelen med lipidsänkning genom användning av rosuvastatin hos HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av rosuvastatin-doser hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av rosuvastatin justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, icke-produktiv hosta och försämring av allmänt hälsotillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient utvecklat interstitiell lungsjukdom, ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa resultat tyder på att statiner som klass höjer nivån av blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte skäl för att avbryta

statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider och hypertension) ska övervakas både kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

I JUPITER-studien var den rapporterade frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % för rosuvastatin och 2,3 % för placebo, främst hos patienter med fasteglukos på 5,6 till 6,9 mmol/l.

Pediatrik population

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

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

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

Azofärgämnen: Rosuvastatin Orion filmdragerade tabletter innehåller också azofärgämnen, allurarött AC (E129) och para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

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

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

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktion är okänd, kan samtidig användning av proteashämmare starkt öka exponeringen av rosuvastatin (se tabell 1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga, visade till exempel samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt med två proteashämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir), ungefär en 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av rosuvastatin och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av rosuvastatin baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{max} och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4).

Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA reductashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning med en fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi (tabell 1). En farmakodynamisk interaktion mellan rosuvastatin och ezetimib, i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

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

Erytromycin: Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en minskning av AUC med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

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

Interaktioner som kräver dosjusteringar av rosuvastatin (se även tabell 1): När det är nödvändigt att administrera rosuvastatin tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av rosuvastatin justeras. Börja med en daglig dos på 5 mg av rosuvastatin om den förväntade ökningen i exponering (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av rosuvastatin bör justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin troligen inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg av rosuvastatin som tas utan interagerande läkemedel, till exempel en dos på 20 mg av rosuvastatin tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av rosuvastatin i kombination med atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

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

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

2-faldig eller högre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	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 ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, engångsdos	2,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑

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 ↑
Kapmatinib 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 BID	20 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑

Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Dosregim för interagerande 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

Dosregim för interagerande 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 rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.

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

Följande läkemedel/kombinationer hade ingen klinisk signifikant effekt på AUC-förhållandet för rosuvastatin vid samtidig administrering:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar; Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagar; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar; Rifampicin 450 mg OD, 7 dagar; Silymarin 140 mg TID, 5 dagar.

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av rosuvastatin 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.

Orala antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin 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 antikonceptionell dos. Det finns inga farmakokinetiska data vid samtidig behandling med rosuvastatin och HRT; därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

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

Fusidinsyra: 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 rosuvastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår (se även avsnitt 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor kan orsaka njurinsufficiens och kan påverka utsöndringen av rosuvastatin via njurarna, vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. I vissa fall ledde samtidig administrering av tikagrelor och rosuvastatin till försämrad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys. Njurfunktion och CPK-kontroll rekommenderas vid samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin.

Pediatrisk population

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin Orion är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämplig preventivmetod.

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

Hos råttor utsöndras rosuvastatin i modersmjölken. Det finns inga humandata för eventuell utsöndring i bröstmjolk (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan av rosuvastatin på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har inte studerats, men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man ta hänsyn till att yrsel kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen milda och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kliniska studier avbröt studien p.g.a. 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 biverkningsfrekvenserna 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
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem		
Endokrina systemet	Diabetes mellitus ¹				
Psykiska störningar					Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel			Polyneuropati Minnesförlust	Perifer neuropati Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar) Myasthenia gravis
Ögon					Okulär myasteni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Hosta Dyspné
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående Buksmärta		Pankreatit		Diarré
Lever och gallvägar			Förhöjda levertransaminaser	Ikterus Hepatit	
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag Urticaria			Stevens-Johnsons syndrom

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

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

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

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Förändring från inget eller spår till 2+ eller mer har setts någon gång hos $< 1\%$ av dem som behandlats med 10 eller 20 mg och hos ca 3% av de som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår av till 1+. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag har inte visat på något samband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom.

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

Skelettmuskelpåverkan: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK-värdet har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

Sexuell dysfunktion

Undantagsvis fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys, allvarliga renala effekter och allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) är högre vid dosering med 40 mg.

Pediatrik population

Förhöjda kreatinkinasvärden > 10 gånger övre gränsen för normalvärdet och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4). För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas. Leverfunktion och CK-värden bör övervakas. Hemodialys är troligen inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare

ATC kod: C10AA07

Verkningsmekanism

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl-coenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern vilket är målorganet för kolesterolreduktion.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker förhöjda nivåer av LDL-kolesterol (LDL-C), totalkolesterol och triglycerider (TG) samt höjer HDL-kolesterol (HDL-C). Det sänker också ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin minskar också följande kvoter LDL-C/HDL-C, totalkolesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C och ApoB/ApoA-I.

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

Dos (mg)	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling med rosuvastatin och 90 % av maximal effekt uppnås oftast inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Rosuvastatin är effektivt för vuxna patienter med hyperkolesterolemi, med eller utan hypertriglyceridemi, oberoende av etnisk grupp, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

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

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

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

I kliniska studier på ett begränsat antal patienter har rosuvastatin visats ge additiv effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-C i kombination med nikotinsyra (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Koncentrationen av LDL-C 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 på ≥ 5 % (extrapolerad för att inkludera patienter > 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p=0,0003$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,076$).

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

Pediatrisk population

I en dubbelblind, randomiserad, multicenter, placebokontrollerad 12-veckorsstudie (n=176, 97 pojkar och 79 flickor) följd av en öppen 40-veckors dositeringsfas med rosuvastatin (n=173, 96 pojkar och 77 flickor) erhöll patienter i åldern 10-17 år (Tanner-stadium II–V, flickor minst 1 år efter menarche) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo dagligen under 12 veckor, varefter alla erhöll rosuvastatin dagligen under 40 veckor. Vid studiestart var cirka 30 % av patienterna i åldern 10-13 år och cirka 17 %, 18 %, 40 % och 25 % befann sig i Tanner-stadium II, III, IV respektive V.

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

I slutet av den 40 veckor öppna titreringen till måldos perioden, med dosering på upp till maximalt 20 mg en gång dagligen, hade 70 av 173 patienter (40,5 %) uppnått LDL-C-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

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

Rosuvastatin studerades också i en 2-årig öppen studie med titrering till måldos, där 198 barn i åldern 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi deltog (88 pojkar och 110 flickor), Tannerstadium $< II-V$). Startdosen var 5 mg rosuvastatin en gång dagligen för samtliga patienter. Patienterna i åldern 6–9 år (n=64) kunde upptitreras till en maximaldos om 10 mg en gång dagligen, medan den maximaldosen för patienterna i åldern 10–17 år (n=134) var 20 mg en gång dagligen.

Efter 24 månaders behandling med rosuvastatin var den genomsnittliga minskningen av minsta kvadratmedelvärdet (LS) från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 236 mg/dl, månad 24: 133 mg/dl). För de olika åldersgrupperna var genomsnittlig minskning av LS från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45 % (vid baslinjen: 234 mg/dl,

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. Samtliga förändringar var i riktning mot förbättrad lipidrespons och kvarstod under 2 år.

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

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad överkorsningsstudie på flera center med en dos på 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6–17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Studien inkluderade en 4 veckors inledningsfas under vilken patienterna behandlades med 10 mg rosuvastatin, en överkorsningsfas som bestod av en 6 veckors period med 20 mg rosuvastatin före eller efter en 6 veckors period med placebo och en 12 veckors underhållsfas under vilken alla patienter behandlades med 20 mg rosuvastatin. Patienter som fick ezetimib eller aferesbehandling när de började i studien fortsatte behandlingen under hela den tid studien pågick.

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

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rosuvastatin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, primär kombinerad dyslipidemi och som prevention mot kardiovaskulära händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL-clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Proteinbindningsgraden är ca 90 % och 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 har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA-reduktas.

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är ca 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Medelplasmaclearance är ca 50 l/h (variationskoefficient 21,7 %). Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är transportproteinet OATP-C involverat vid upptag i levern. Detta protein är av betydelse vid hepatisk elimination av rosuvastatin.

Linjäritet

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

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön: Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik har setts beroende på ålder eller kön hos vuxna. Exponeringen hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi förefaller vara liknande eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter med dyslipidemi (se ”Pediatrisk population” nedan).

Etnisk tillhörighet: Farmakokinetikstudier visar en ca 2-faldig ökning av median AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinier, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av median AUC och C_{max} . En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Nedsatt njurfunktion: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-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 vid steady-state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion: I en studie på personer med olika grad av nedsatt leverfunktion sågs inga tecken på ökad exponering av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh score 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh score 8 och 9 sågs dock en ökad systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9.

Genetiska polymorfismer: Disposition för HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteiner för OATP1B1 och BCRP. Hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP) finns det risk för ökad exponering för rosuvastatin. Individuella polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med högre exponering för rosuvastatin (AUC) jämfört med genotyperna SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC. Denna specifika genotypning är inte vedertagen in klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Pediatrisk population

Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatrika patienter i åldern 10–17 eller 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (totalt 214 patienter) visade att

exponeringen hos pediatrika patienter förefaller jämförbar med eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter. Exponeringen för rosuvastatin var förutsägbar vad gäller dos och tid under en tvåårsperiod.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk data avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: i toxicitetsstudier vid upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin hos mus och råttor och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar, men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktosmonohydrat
Kalciumvätefosfat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon (typ B)
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (15cP) (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Allurarött AC aluminiumlack (E129)
Para-orange (E110)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rosuvastatin Orion tabletter finns i blister av polyamid/aluminium/PVC-aluminium och i HDPE-burk med polypropenförslutning.

Förpackningsstorlek:

Blister:

5 mg, 10 mg och 20 mg: 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 tabletter.

40 mg: 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 tabletter.

HDPE-burk: 30, 100, 250 och 500 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

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rosuvastatin Orion 5 mg: 29909
Rosuvastatin Orion 10 mg: 29910
Rosuvastatin Orion 20 mg: 29911
Rosuvastatin Orion 40 mg: 29912

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 september 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.7.2023