

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin Sandoz 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Rosuvastatin Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Rosuvastatin Sandoz 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Rosuvastatin Sandoz 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### **Rosuvastatin Sandoz 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 57,9 mg laktoosia.

### **Rosuvastatin Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 52,9 mg laktoosia.

### **Rosuvastatin Sandoz 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 105,8 mg laktoosia.

### **Rosuvastatin Sandoz 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 211,7 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

### **Rosuvastatin Sandoz 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Vaaleanruskea, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "RSV 5".

### **Rosuvastatin Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Ruskea, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "RSV 10".

### **Rosuvastatin Sandoz 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Ruskea, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "RSV 20".

### **Rosuvastatin Sandoz 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Ruskea, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "RSV 40".

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### **Hyperkolesterolemian hoito**

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

#### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen Rosuvastatin Sandoz -hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Annostus on yksilöllinen ja tulee säätää hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan, noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

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

#### **Hyperkolesterolemian hoito**

Suosittelut aloitusannos on 5 tai 10 mg:aa kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statineja sekä potilaille, joille jokin toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa tulee ottaa huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydänsairauden riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan tarvittaessa 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) tulee harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (erityisesti familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joita hoidettaessa hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4).

Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitys aloitetaan.

#### **Kardiovaskulaaritapahtumien esto**

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

#### **Pediatriiset potilaat**

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

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

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

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

Kokemusta käytöstä homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavien lasten hoitoon on vain pienestä joukosta 8-17-vuotiaita. 40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi pediatrialle potilaille.

#### Alle 6-vuotiaat lapset

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

#### **Iäkkäät**

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

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

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

#### **Maksan vajaatoiminta**

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurene potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet olivat ≤ 7. Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4). Rosuvastatiinilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child–Pugh -pisteet ovat > 9. Rosuvastatin Sandoz 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 Rosuvastatin Sandoz -päiväannosta.

### **Potilaat, 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 rhabdomyolyyssi) 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 ritonaviriin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin, ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa Rosuvastatin Sandoz -hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa Rosuvastatin Sandozin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä Rosuvastatin Sandoz -annoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Rosuvastatin Sandoz 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 jokin transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitearvon ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä

40 mg:n annos on vasta-aiheinen potilaille, joilla on myopatialle/rhabdomyolyyssille 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 liuskakokeissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen vakavia munuaishaittavaikutuksia on raportoitu enemmän 40 mg annoksesta. Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

##### Luustolihasvaikutukset

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

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

##### *Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen*

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

##### *Ennen hoitoa*

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

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

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

#### *Hoidon aikana*

Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK -arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK -arvot olisivatkin  $\leq 5 \times$  viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK -arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin Sandoz -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiininomaisesti seurata. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinihämölyarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

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

Rosuvastatiinia ei saa antaa samanaikaisesti systeemisen fusidiinihapon kanssa eikä fusidiinihappohoidon lopettamista seuraavien seitsemän päivän aikana. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtavia tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat fusidiinihappoa ja statiineita yhtä aikaa (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappo-annoksesta.

Jos pitkäkestoista systeemistä fusidiinihappohoitoa on poikkeustapauksissa annettava esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta voidaan harkita ainoastaan tapauskohtaisesti, ja hoito on tällöin toteutettava lääkärin tarkassa valvonnassa.

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

### Maksavaikutukset

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Rosuvastatin Sandozia 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. Rosuvastatin Sandoz-hoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

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

### Rotu

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

### Proteasiin estäjät

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

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

### Diabetes mellitus

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

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

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

### Apuaineita koskevat erityisvaroitukset

Rosuvastatin Sandoz sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

**Kuljettajaproteiinien estäjät:** Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluuton 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, suureni rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisin tutkimushenkilöihin (ks. Taulukko 1). Rosuvastatin Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

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

**Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet:** Gemfibrotsiilin ja rosuvastatiinin käyttö kaksinkertaistivat rosuvastatiinin  $C_{max}$ - ja pitoisuuspinta-alan arvot (ks. kohta 4.4).

Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, toista fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin (1 g tai enemmän/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 antasidisuspension kanssa laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

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

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

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

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
--------------------------------	----------------	---------------------------------

Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-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 ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	** 1,4-kertainen ↑
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	** 1,2-kertainen ↑
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔

Alelitatsaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymarini 140 mg 3 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3 x /vrk, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg 1 x /vrk, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20 % ↓
Baicaliini 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 “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.

\*\* Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet

#### Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

**K-vitamiinin estäjät:** Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti Rosuvastatin Sandozilla saattaa Rosuvastatin Sandoz, muiden HMGC<sub>o</sub>A-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatin Sandoz -hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

**Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:** Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja 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:** Statiinien ja systeemisen fusidiinihapon samanaikainen käyttö voi lisätä myopatian (esim. rabdomyolyyysin) riskiä. Yhteisvaikutusmekanismia (joka voi liittyä farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai molempiin) ei vielä tunneta. Rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtavia tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää.

Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Ks. myös kohta 4.4.**

#### Pediatriiset potilaat

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

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

Rosuvastatin Sandoz on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä.

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

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Taulukko 2. Kliinisiin tutkimuksiin ja kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset**

<b>Kohde-elin</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia		
<i>Immuuni-järjestelmä</i>			Yliherkkyysoireet mukaan luettuna angioedeema		
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky Heitehuimaus			Polyneuropatia Muistinmenetykset	Perifeerinen neuropatia, unihäiriöt, mukaan lukien unettomuus ja painajaiset
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Yskä Dyspnea
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi Vatsakipu		Haimatulehdus		Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksan transaminaasi-arvojen suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Urtikaria			Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu		Myopatia (mukaan lukien myosiitti) Rabdomyolyyysi	Nivelkipu	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus

					ruptuura
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rintarauhasen häiriöt</i>				Gynekomastia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimat- tomuus				Turvotus
<sup>1</sup> Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi (BMI) $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).					

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

**Munuaisvaikutukset:** Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana 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 tai katoaa yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

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

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

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

**Maksavaikutukset:** Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden 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).

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, 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 kolesteroliprekursori mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

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

### Farmakodynamiikka

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL -kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös apolipoproteiini B:n, non-HDL kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa apolipoproteiini A1:n pitoisuutta (ks. taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL, sekä muu kuin HDL kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-1.

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

<b>Annos</b>	<b>N</b>	<b>LDL-kolesteroli</b>	<b>Kokonaiskolesteroli</b>	<b>HDL-kolesteroli</b>	<b>TG</b>	<b>non-HDL-kolesteroli</b>	<b>Apo-B</b>	<b>Apo-A1</b>
Lumelääke	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Lääkkeen teho ei liioin 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 % rosuvastatiini 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

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

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

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

Monikansalliseen plasebokontrolloituun kliiniseen kaksoissokkotutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin mukaan alle 10 % riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai plaseboa kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkittävästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa plaseboon verrattuna (-0,0145 mm/vuosi [95 % luottamusväli -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (0,12 %/vuosi [ei-merkittävä]) rosuvastatiinilla verrattuna plaseboryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ( $p < 0,0001$ )]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisäkeskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta rosuvastatiinin 40 mg:n kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri 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 ( $\geq 50$ -vuotiaita) ja naista ( $\geq 60$ -vuotiaita).

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

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

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

JUPITER -tutkimuksessa oli 6,6 % rosuvastatiinia saavia ja 6,2 % lumelääkettä saavia tutkimushenkilöitä, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkun haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 % rosuvastatiinilla, 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumelääkkeellä) ja

ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumelääkkeellä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumelääkkeellä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumelääkkeellä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiini muuttujien osalta: HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli, ei-HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli, triglyseridi/HDL-kolesteroli, ei-HDL-kolesteroli/HDL-

kolesteroli, ApoB, ApoB/ApoA-1. Kukin näistä muutoksista merkitsi muutosta paremman lipidivasteen suuntaan ja muutokset säilyivät 2 vuoden ajan.

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

**Imeytyminen:** Rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa saadaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

**Jakaantuminen:** 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-desmetyylijohtoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään kliinisesti vaikuttamattomana. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

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

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

### Erityisryhmät

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

**Rotu:** Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna Euroopassa asuvilta valkoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokineetikassa 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 vapaaehtoiisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

*Maksan vajaatoiminta:* Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet olivat ≤ 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. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child-Pugh-pisteet ovat > 9.

*Geneettinen polymorfismi:* OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA-polymorfismit liittyvät suurempaan rosuvastatiini - altistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC -genotyyppiin.

Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä Rosuvastatin Sandoz -annosta.

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

### Tabletin ydin:

Laktoosi  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Talkki  
Natriumstearyylifumaraatti

### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Mannitoli E 421  
Makrogoli 6000  
Talkki  
Titaanidioksidi E 171  
Keltainen rautaoksidi E 172  
Punainen rautaoksidi E 172

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Tuote säilyy HDPE -purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen 100 päivää.

## 6.4 Säilytys

5 mg:

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10 mg, 20 mg ja 40 mg:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

**Läpipainopakkaukset (OPA-Al-PVC/Al):** 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

**HDPE -purkki, jossa PP-korkki ja piidioksidigeeliä sisältävä kuivausaine:** 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

Käyttämättömät lääkkeet tai pakkausjätteet tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 27096  
10 mg: 27097  
20 mg: 27098  
40 mg: 27099

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.05.2010

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.05.2019