

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 20,0 mg laktos.
Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 40,0 mg laktos.
Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 80,0 mg laktos.
Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 160,0 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg filmdragerade tabletter: Brunröda, runda, något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, präglade med nummer 5 på ena sidan (diameter: 6 mm).
10 mg filmdragerade tabletter: Brungula, runda, något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, präglade med nummer 10 på ena sidan (diameter: 8 mm).
20 mg filmdragerade tabletter: Vita eller nästan vita, runda, något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, präglade med nummer 20 på ena sidan (diameter: 10 mm).
40 mg filmdragerade tabletter: Brungula, bikonvexa, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med nummer 40 på ena sidan (storlek: 16 mm x 9 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 korrigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

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

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 Krka d.d. 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 ökning av dosen till 30 mg eller till maxdosen 40 mg ska därför endast övervägas för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulär sjukdom (särskilt patienter med familjär hyperkolesterolemi) som inte når behandlingsmål med 20 mg och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4).

Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 30 mg eller 40 mg initieras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

Pediatrisk population

Pediatriskt bruk får endast hanteras av specialister.

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

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Titring skall genomföras i enlighet med individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, enligt rekommendationerna för pediatrisk population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar

bör påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; denna diet skall fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med andra doser än 20 mg i denna population. Doserna 30 mg och 40 mg är inte lämpliga för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

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

Behandling av äldre

5 mg rekommenderas som startdos för patienter över 70 år (se avsnitt 4.4). För övrigt behövs inga dosjusteringar för äldre.

Behandling av patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min). Dosen 30 mg och 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Samtliga doser av Rosuvastatin Krka d.d. är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. (Se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2)

Behandling av patienter med nedsatt leverfunktion

Det förekom ingen ökning av den systemiska exponeringen av rosuvastatin för patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). Värdering av njurfunktionen bör övervägas för dessa patienter (se avsnitt 4.4). Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9. Rosuvastatin Krka d.d. är kontraindicerad 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. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade för dessa patienter.

Genetiska polymorfismer

Genotyperna SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC och ABCG2 (BCRP) c.421AA har visat sig vara associerade med en ökad rosuvastatinexponering. För patienter som man vet har genotyp c.521CC eller c.421AA rekommenderas en halvering av den vanligtvis rekommenderade dosen och en maximal dos av Rosuvastatin Krka d.d. på 20 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Patienter predisponerade för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter predisponerade för myopati (se avsnitt 4.4). Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade för vissa av dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rhabdomyolys) ökar när rosuvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner

(t.ex. ciklosporin, tikagrelor 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 nytta och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin Krka d.d. är kontraindicerat:

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

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

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

(Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2)

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Rapporteringsfrekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter lansering är högre vid dosering med 40 mg. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 30 mg eller 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Muskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys, har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser >20 mg. Väldigt sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare. En farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas (se avsnitt 4.5) och försiktighet bör iaktas vid samtidig användning. Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys i samband med användning av rosuvastatin efter lansering högre vid dosering med 40 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

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

Innan behandling

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

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder >70 år
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

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

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmärta, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandlingen med Rosuvastatin Krka d.d. bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av Rosuvastatin Krka d.d. 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 ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Rosuvastatin Krka d.d. ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

I kliniska studier med rosuvastatin har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med rosuvastatin och andra läkemedel. En ökad incidens av myosit och myopati har dock setts för patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater (inkl gemfibrozil), ciklosporin, nikotinsyra, antimykotika (azolderivat), proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Rosuvastatin Krka d.d. och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Rosuvastatin Krka d.d. och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade vid samtidig användning av Rosuvastatin Krka d.d. och fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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

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

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

Rosuvastatin Krka d.d. 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).

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 Krka d.d. avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

Levereffekter

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

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

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyroidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi med Rosuvastatin Krka d.d. påbörjas.

Etnisk tillhörighet

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

Proteashämmare

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

Interstitiell lungsjukdom

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

Diabetes mellitus

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

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

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

Pediatrisk population

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

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

Laktosintolerans

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

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

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

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktion är okänd, kan samtidig användning av proteashämmare starkt öka exponeringen av rosuvastatin (se tabell 1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga, visade till exempel samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt med två proteashämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir), ungefär en 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. 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).

Tikagrelor hämmar transportören BCRP, vilket orsakar en 2,6-faldig ökning av AUC för rosuvastatin, vilket kan leda till ökad risk för myopati. Nyttan med att förebygga allvarliga kardiovaskulära händelser genom att använda rosuvastatin ska vägas mot riskerna med ökade rosuvastatinkoncentrationer i plasma.

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{max} och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4). Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan

orsaka myopati i monoterapi. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade vid samtidig användning med en fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

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

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

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

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

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

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

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

2-faldig eller högre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir100 mg/voxilaprevir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg OD, 15 dagar	10 mg, engångsdos	7,4-faldig ↑
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, engångsdos	5,2-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, engångsdos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, engångsdos	2,9-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Momelotinib 200 mg OD, 6 dagar	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Tikagrelor 90 mg BID, 2 dagar	10 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑

Teriflunomid, Leflunomid	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 två gånger dagligen	20 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑
Tafamidis 61 mg BID på dag 1 och 2 följt av OD på dag 3-9	10 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	Dosregim för 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	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47% ↓
*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data som anges som % förändring motsvarar % skillnad i förhållande till rosuvastatin ensamt. Ökning anges som "↑", minskning som "↓". **Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet. AUC = area under kurvan; OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen; QOD = varannan dag		

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

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K-antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan initiering av behandling eller dosökning av Rosuvastatin Krka d.d. 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.

Antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av antikonceptionell dos. Det finns inga farmakokinetiska data vid samtidig behandling med rosuvastatin och HRT och därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel

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

Fusidinsyra: Inga interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har utförts. Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med rosuvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. **Se även avsnitt 4.4.**

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin Krka d.d. är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Vid användning av Rosuvastatin Krka d.d. ska kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel. Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit vissa bevis för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med rosuvastatin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan av rosuvastatin på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har inte studerats men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Patienter som kör bil eller sköter maskiner bör informeras om att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen milda och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kontrollerade kliniska studier avbröt studien pga. biverkningar.

Tabell över biverkningar

Baserat på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktion presenterar följande tabell rosuvastatins biverkningsprofil. De biverkningar som anges nedan klassificeras efter frekvens och organsystem.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande konvention: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Trombocytopeni		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem		
<i>Endokrina systemet</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psykiska störningar</i>					Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Yrsel			Polyneuropati Minnesförlust	Perifer neuropati Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar), Myasthenia gravis
<i>Ögon</i>					Okulär myasteni
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>					Hosta Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående Buksmärta		Pankreatit		Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda levertransaminaser	Ikterus Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Klåda Utslag Urticaria			Stevens-Johnsons syndrom Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi		Myopati (inklusive myosit) Rabdomyolys Lupusliknande syndrom Muskelruptur	Artralgi	Immun-medierad nekrotiserande myopati Sensjukdomar, ibland med

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					ruptur som komplikation
<i>Njurar och urinvägar</i>				Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Gynekomasti	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni				Ödem

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Undantagsvis fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Rosuvastatin sänker också ApoB, nonHDL, VLDLC, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, nonHDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p=0,076$).

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

Pediatrik population

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

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

I slutet av den 40 veckor öppna titreringen till måldosperioden, 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 ($n=176$) lämpade sig ej för jämförelse av sällsynta biverkningar av läkemedlet.

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

Efter 24 månaders behandling med rosuvastatin var den genomsnittliga minskningen av minsta kvadratmedelvärdet (LS) från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 236 mg/dl, månad 24: 133 mg/dl). För de olika åldersgrupperna var genomsnittlig minskning av LS från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl) och -35 % (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) för åldersgruppen 6 till <10, 10 till <14 respektive 14 till <18 år.

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

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

Rosuvastatin studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad överkorsningsstudie på flera center med en dos på 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6 till 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 följt av 6 veckors behandling med placebo kvarstod under 12 veckors kontinuerlig behandling. En patient hade en ytterligare minskning i LDL-kolesterol (8,0 %), totalt kolesterol (6,7 %) och non-HDL-kolesterol (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Proteinbindningsgraden är ca 90 %. Rosuvastatin binds i huvudsak till albumin.

Metabolism

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). *In vitro* metabolismstudier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA-reduktas.

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är ca 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/icke-linjäritet

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

Särskilda patientgrupper:

Ålder och kön

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

Etnisk tillhörighet

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

Nedsatt njurfunktion

I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-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 som kodas av SLCO1B1-genen (OATP1B1) och ABCG2-genen (BCRP). Vissa varianter av dessa gener, som SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med en ca. 1,6 gånger högre exponering för rosuvastatin (AUC) respektive 2,4 gånger högre exponering jämfört med genotyperna SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC. För patienter som man vet har dessa genotyper (SLCO1B1 c.521CC eller ABCG2 c.421AA) rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin Krka d.d.

Pediatrik population

Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatrika patienter i åldern 10 till 17 eller 6 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (totalt 214 patienter) visade att exponeringen hos pediatrika patienter förefaller jämförbar med eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter. Exponeringen för rosuvastatin var förutsägbar vad gäller dos och tid under en 2-årsperiod.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: I toxicitetsstudier vid upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin,

hos mus, råttor och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Järnoxid, röd (E172) – endast i 5 mg tabletter
Järnoxid, gul (E172) – endast i 10 mg och 40 mg tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar (blister av OPA/aluminium/PVC – aluminiumfolie): 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.
Förpackningsstorlekar (perforerat endosblister av OPA/aluminium/PVC – aluminiumfolie): 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 53798
10 mg: 53799
20 mg: 53800
40 mg: 53801

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-12-16
Datum för förnyat godkännande: 2021-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-02