

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin Medical Valley 5 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Medical Valley 10 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Medical Valley 20 mg filmdragerade tabletter
Rosuvastatin Medical Valley 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (i form av rosuvastatinkalcium).

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 101,86 mg laktosmonohydrat.

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 96,79 mg laktosmonohydrat.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 193,57 mg laktosmonohydrat.

Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 174,98 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosuvastatin Medical Valley 5 mg filmdragerad tablett: Gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, med "ROS" präglat över "5" på ena sidan, med en diameter på 7 mm.

Rosuvastatin Medical Valley 10 mg filmdragerad tablett: Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, med 'ROS' präglat över '10' på ena sidan, med en diameter på 7 mm.

Rosuvastatin Medical Valley 20 mg filmdragerad tablett: Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, med 'ROS' präglat över '20' på ena sidan, med en diameter på 9 mm.

Rosuvastatin Medical Valley 40 mg filmdragerad tablett: Rosa, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, med 'ROS' präglat på ena sidan och '40' på den andra sidan, med måtten 6,8 x 11,4 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; som tillägg till diet och 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

Innan behandling med Rosuvastatin Medical Valley påbörjas ska patienten erhålla kolesterolsänkande diet som skall fortsätta under behandlingen. Dosen ska anpassas individuellt utifrån patientens svar på behandlingen och behandlingsmålet som bör utgå från gällande riktlinjer.

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

Behandling av hyperkolesterolemi

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

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

Pediatrik population

Pediatrikt bruk får endast hanteras av specialister.

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

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Titring skall genomföras i enlighet med individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, enligt rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar bör påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; denna diet 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.

40 mg-tabletten är ej lämplig för pediatrika patienter.

Barn under 6 år

Säkerhet och effekt vid användning hos barn under 6 år har inte studerats. Rosuvastatin Medical Valley 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 andra dosjusteringar för äldre.

Dosering till 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 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Samtliga doser av Rosuvastatin Medical Valley är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (Se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Systemisk exponering av rosuvastatin ökade inte 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 Medical Valley är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Etnisk tillhörighet

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

Genetiska polymorfismer

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

Dosering till patienter predisponerade för myopati

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

Samtidig behandling

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

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin Medical Valley är kontraindicerat:

- för patienter med överkänslighet 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 ciklosporin.
- under graviditet och amning samt för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

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

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreos
- tidigare 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 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Skelettmuskel effekter

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

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 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. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av rosuvastatin eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning kan övervägas om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter.

Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

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

I kliniska studier på 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 och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av rosuvastatin och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av rosuvastatin och fibrater (Se avsnitt 4.5 och 4.8).

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

Rosuvastatin Medical Valley 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 elektrolyttrubbning eller vid risk för okontrollerade krampanfall).

Levereffekter

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Rosuvastatin Medical Valley 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 Medical Valley 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 Medical Valley hos HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av Rosuvastatin Medical Valley -doser hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av Rosuvastatin Medical Valley justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Laktosintolerans

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

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, skall 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 könsmodning enligt Tanners stadieindelning 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 könsmodning (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).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör Rosuvastatin Medical Valley avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

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 Medical Valley 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 Medical Valley och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av Rosuvastatin Medical Valley baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

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

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

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

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

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

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

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg engångsdos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, engångsdos	2,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg 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 ↑
Klopidogrel 300 mg laddning följt av 75 mg i 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagar	10 mg, engångsdos	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, engångsdos	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, engångsdos	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, engångsdos	↔
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 "↑", ingen förändring som "↔", minskning som "↓".
**Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.
OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av rosuvastatin resultera i en ökning av International Normalised Ratio (INR) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller andra kumarinantikoagulantia). Avbruten behandling eller sänkning av dosen kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

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: Interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har inte utförts.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin Medical Valley är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder ska använda preventivmedel.

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling, uppväger den potentiella risken från hämning av HMG-CoA-reduktas fördelen av behandling under graviditeten. 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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras 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 i 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 levertransaminaserna	Ikterus Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Klåda Utslag Urticaria			Stevens-Johnsons syndrom Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi		Myopati (inklusive myosit) Rabdomyolys Lupusliknande syndrom Muskelbristning	Artralgi	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation. Immunmedierad nekrotiserande myopati
<i>Njurar och urinvägar</i>				Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Gynekomasti	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni				Ödem
¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).					

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

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Förändring från inget eller spår till 2+ eller mer har setts någon gång hos <1 % av dem som behandlats med 10 eller 20 mg och hos ca 3 % av de som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Patienten behandlas symtomatiskt och supportiva 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: C10A A07

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 katabolisering 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. Det sänker också ApoB, nonHDL, VLDL, 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	N	LDL-C	Totalkolesterol	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling med Rosuvastatin och 90 % av maximal effekt uppnås oftast inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås 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 %. 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 rosuvastatin 20-40 mg. I den totala studiepopulationen var den genomsnittliga LDL sänkningen 22 %.

I kliniska studier på ett begränsat antal patienter har rosuvastatin visats ge additiv effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-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 $\geq 5\%$ (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).

Pediatrisk population

I en dubbelblind, randomiserad, multicenter, placebokontrollerad 12-veckorsstudie (n=176, 97 pojkar och 79 flickor) följt av en öppen 40-veckors dositeringsfas med rosuvastatin (n=173, 96 pojkar och 77 flickor) erhöll patienter i åldern 10-17 år (Tanner-stadium II–V, flickor minst 1 år efter menarche) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo dagligen under 12 veckor, varefter alla erhöll rosuvastatin dagligen under 40 veckor. Vid studiestart var cirka 30% av patienterna i åldern 10-13 år och cirka 17%, 18%, 40% 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 måldos perioden, med dosering på upp till maximalt 20 mg en gång dagligen, hade 70 av 173 patienter (40,5%) uppnått LDL-C-målet på mindre än 2,8 mmol/l.

Efter 52 veckors studiebehandling påvisades ingen effekt på tillväxt, vikt, BMI eller könsmognad (se avsnitt 4.4). Denna studie (n=176) 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, 124 mg/dl) och - 35 % (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) för åldersgruppen 6 till <10, 10 till <14 respektive 14 till <18 år.

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

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

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

En statistiskt signifikant minskning ($p=0,005$) i LDL-kolesterol (22,3 %, 85,4 mg/dl eller 2,2 mmol/l) observerades efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Statistiskt signifikanta minskningar i totalkolesterol (20,1 %, $p=0,003$), nonHDL-kolesterol (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Minskningar sågs också i TG, LDL-

kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol, nonHDL-kolesterol/HDL-kolesterol och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Minskningen i LDL-kolesterol efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin efter 6 veckors behandling med placebo kvarstod under 12 veckors kontinuerlig behandling. En patient hade en ytterligare minskning i LDL-C (8.0%), total-C (6.7%) och icke-HDL-C (7.4%) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upp-titrering.

Under en förlängd öppen behandling i 9 av dessa patienter med 20 mg rosuvastatin i upp till 90 veckor, var LDL-C minskningen bibehållen i intervallet -12.1 % till -21.3 %.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/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, filippinare, 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-desmetylmetylmetaboliten. 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-desmetylmetylmetabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady-state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

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

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

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

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Krospovidon

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol (PEG)
Titanidioxid (E171)
Talk
Glycerol
Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Järnoxid, gul (E172) (endast 5 mg)
Järnoxid, röd (E172) (10 mg, 20 mg och 40 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Al-PVC/Al-blisterförpackningar.
Förpackningsstorlekar: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg filmdragerad tablett: 51081
10 mg filmdragerad tablett: 51082
20 mg filmdragerad tablett: 51083
40 mg filmdragerad tablett: 51084

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-11-19
Datum för förnyat godkännande: 2020-09-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-13