

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (som 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 hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmdragerade tabletter: Gul, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med "ROS" ovanför "5" på ena sidan, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmdragerade tabletter: Rosa, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med "ROS" ovanför "10" på ena sidan, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmdragerade tabletter: Rosa, rund, bikonvex, dragerad tablett, präglad med "ROS" ovanför "20" på ena sidan, med diameter 9 mm.

Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmdragerade tabletter: Rosa, oval, bikonvex, dragerad tablett, präglad med "ROS" på ena sidan och "40" på 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 effekten 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 om 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 tillägg till korrigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling inleds ska patienten sättas på en gängse kolesterolsänkande diet som ska fortsätta under behandlingen. Dosen ska individanpassas utifrån patientens svar på behandlingen och behandlingsmålet, enligt gällande riktlinjer.

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

Behandling av hyperkolesterolemi

Rekommenderad startdos är 5 mg eller 10 mg en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med statiner och för patienter som går över från behandling med en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska hänsyn tas till patientens kolesterolnivå och framtida kardiovaskulära risk liksom den potentiella risken för biverkningar (se nedan). Vid behov 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 titrering 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 sitt behandlingsmål med 20 mg, och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se avsnitt 4.4). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg initieras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

Pediatrik population

Pediatrikt bruk ska endast hanteras av specialister.

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

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Titring ska genomföras på basis av individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, i enlighet med rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar ska påbörja gängse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin påbörjas; denna diet ska fortsätta under behandlingen med rosuvastatin.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

För barn i åldern 6-17 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade maximala dosen 20 mg en gång dagligen. Den rekommenderade startdosen är 5-10 mg en gång dagligen beroende på ålder, vikt och tidigare användning av statiner. Titring till den maximala dosen 20 mg en gång dagligen ska genomföras på basis av individuellt behandlingssvar och tolerabilitet hos pediatrika patienter, i enlighet med rekommendationerna för pediatrik population (se avsnitt 4.4). Barn och ungdomar ska påbörja gänsse kolesterolsänkande diet innan behandling med rosuvastatin inleds; 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 till barn under 6 år har inte studerats. Rosuvastatin Xiromed rekommenderas därför inte till barn under 6 år.

Användning till äldre

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

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. Användning av Rosuvastatin Xiromed i alla doser är kontraindicerad för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Den systemiska exponeringen för rosuvastatin ökade inte hos patienter med Child-Pugh-score 7 eller lägre. Ökad systemisk exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh-score 8 eller 9 (se avsnitt 5.2). Hos dessa patienter ska bedömning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.4). Det finns ingen erfarenhet från personer med Child-Pugh-score över 9. Rosuvastatin Xiromed 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

Det är känt att vissa typer av genetiska polymorfismer kan leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter med kända polymorfismer av dessa typer rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin Xiromed.

Dosering till patienter med predisponerande faktorer för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med predisponerande faktorer 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 Xiromed 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 ska alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, ska tillfällig utsättning av behandling med Rosuvastatin Xiromed övervägas. I situationer där samtidig administrering av Rosuvastatin Xiromed och dessa läkemedel inte kan undvikas, ska nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av Rosuvastatin Xiromed noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin Xiromed är kontraindicerat:

- för patienter som är överkänsliga för den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- för patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, ihållande förhöjningar av aminotransferaser eller vid ökning av aminotransferaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).
- 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 fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

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

- 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 där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå
- patienter med asiatiskt ursprung
- samtidig användning av fibrater.

(Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2.)

4.4 Varningar och försiktighet

Renala effekter

Proteinuri, påvisad med urinsticka och främst av tubulärt ursprung, har observerats hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, och har i de flesta fall varit övergående eller intermittent. Proteinuri har inte visats vara prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Den rapporterade frekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter marknadsintroduktionen är högre vid dosen 40 mg. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 40 mg ska en bedömning av njurfunktionen övervägas.

Muskeleffekter

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

Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är den rapporterade frekvensen av rabdomyolys i samband med användning av rosuvastatin efter marknadsintroduktionen högre vid dosen 40 mg.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas (CK) ska inte mätas efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka tolkningen av resultatet. Om CK är markant förhöjt ($>5 \times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN)) vid baslinjen ska ett nytt prov tas inom 5-7 dagar. Om det upprepade provet bekräftar ett CK-värde på $>5 \times$ ULN vid baslinjen ska behandling inte påbörjas.

Innan behandling

Rosuvastatin, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ska förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys. Sådana faktorer är:

- 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 där 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 ($>5 \times$ ULN) vid baslinjen ska behandling inte påbörjas.

Under behandling

Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelsmär, muskelsvaghet eller kramper, särskilt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber. CK ska mätas hos dessa patienter. Behandlingen ska avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde ($>5 \times$ ULN) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet är $\leq 5 \times$ ULN). Om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala, ska återinsättning av behandling med den lägsta dosen av ROSUVASTATIN XIROMED eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning övervägas. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogad 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, som 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 Xiromed ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

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

Rosuvastatin Xiromed 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 uppehåll göras i statinbehandlingen under hela den tid som 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). Patienterna ska rådask att omedelbart uppsöka läkare om de får symtom på svaghet, smärta eller ömhet i musklerna. 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 Xiromed och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

Rosuvastatin Xiromed ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som tyder på myopati eller som predisponerar för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotoni, större operation, trauma, allvarlig metabol eller endokrin rubbning eller elektrolytrubbning eller okontrollerade krampanfall).

Levereffekter

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

Leverfunktionstester rekommenderas innan behandling påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Rosuvastatin Xiromed ska avbrytas eller dosen sänkas vid aminotransferasförhöjningar över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Den rapporterade frekvensen av allvarliga effekter på levern (främst i form av förhöjda levertransaminaser) efter marknadsintroduktionen är högre vid dosen 40 mg.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreos eller nefrotiskt syndrom ska den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med Rosuvastatin Xiromed påbörjas.

Etnisk tillhörighet

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

Proteashämmare

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

Laktosintolerans

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

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Vid misstänkt utveckling av interstitiell lungsjukdom ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukosnivån, vilket hos patienter med risk för framtida diabetes kan orsaka en nivå av hyperglykemi som kräver diabetesvård. Denna risk uppvägs emellertid av den minskade vaskulära risk som följer av statinbehandling och är därför inte skäl att avbryta behandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella riktlinjer.

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

Pediatrik population

Utvärderingen av linjär tillväxt (kroppslängd), vikt, BMI (kroppsmasseindex) och sekundära tecken på könsmodning enligt Tanners stadielinje hos rosuvastatinbehandlade pediatrika patienter i åldern 6-17 år är begränsad till en tvåårsperiod. 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 >10 x ULN 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 Xiromed avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt administrerade läkemedels effekt 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 Xiromed är kontraindicerat för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Proteashämmare: Även om den exakta interaktionsmekanismen är okänd kan samtidig användning av proteashämmare kraftigt 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), en ungefär 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av Rosuvastatin Xiromed och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter att

dosjusteringar av Rosuvastatin Xiromed baserade på den förväntade ökade exponeringen för rosuvastatin har övervägts nog (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; dock kan en farmakodynamisk interaktion 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, troligen beroende på att de kan orsaka myopati när de ges som monoterapi. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av ett fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter ska 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 Xiromed och ezetimib, som leder till biverkningar, kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig användning av rosuvastatin och en suspension av antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskade när antacida gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska betydelsen 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 framkallad av erytromycin

Cytokrom P450-enzym: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym. Rosuvastatin är dessutom ett dåligt substrat för dessa enzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-medierad 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 Xiromed tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, ska doserna av Rosuvastatin Xiromed justeras. Börja med en dos på 5 mg en gång dagligen av Rosuvastatin Xiromed om den förväntade ökningen av exponeringen (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av Rosuvastatin Xiromed ska justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin sannolikt inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg Rosuvastatin Xiromed taget utan interagerande läkemedel, till exempel en dos på 20 mg av Rosuvastatin Xiromed tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av Rosuvastatin Xiromed tillsammans med kombinationen atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Tabell 1. Samtidigt administrerade läkemedels effekt 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, enkeldos	3,8-faldig ↑

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, enkeldos	3,1-faldig ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, enkeldos	2,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkeldos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, enkeldos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, enkeldos	2,3-faldig ↑
Glecaprevir 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 som laddningsdos, följd av 75 mg efter 24 timmar	20 mg, enkeldos	2-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	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, enkeldos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgängligt	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	**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, enkeldos	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, enkeldos	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, enkeldos	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, enkeldos	↔
Erytromycin 500 mg QID,	80 mg, enkeldos	20 % ↓

7 dagar		
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, enkeldos	47 % ↓
*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar en enkel kvot 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 <u>rosuvastatin</u>, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet. OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen		

Rosuvastatins effekt 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 INR (International Normalised Ratio) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex warfarin eller andra kumarinantikoagulantia). Avbruten behandling eller nedtitrering av dosen av Rosuvastatin Xiromed kan resultera i sänkning av INR. I dessa fall är lämplig övervakning av INR önskvärd.

Antikonceptionsmedel substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och p-piller resulterade i en ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna ska tas i beaktande vid val av p-pillardos. Det finns inga farmakokinetiska data från personer som tagit rosuvastatin samtidigt med HRT och en liknande effekt kan därför 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 farmakokinetiskt relevant interaktion med digoxin.

Fusidinsyra: Inga interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har utförts.

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) hos patienter som fått denna kombination har förekommit.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig ska uppehåll i behandlingen med Rosuvastatin Xiromed göras under hela den tid som 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 CPKnivå 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 Xiromed är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel.

Eftersom kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken med hämning av HMG-CoA-reduktas nyttan med behandlingen under graviditet. Djurstudier har givit begränsade belägg för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med rosuvastatin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

Rosuvastatin utsöndras i mjölk hos råtta. Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjolk (se avsnitt 4.3.)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av rosuvastatins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Baserat på rosuvastatins farmakodynamiska egenskaper är det dock osannolikt att denna förmåga påverkas. Yrsel kan förekomma under behandling, vilket ska beaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Tabell över biverkningar

Baserat på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktionen presenterar följande tabell rosuvastatins biverkningsprofil. Nedan listade biverkningar har klassificerats 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

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem		
Endokrina systemet	Diabetes mellitus ¹				
Psykiska störningar					Depression

<i>Centrala och perifer nervsystemet</i>	Huvudvärk Yrsel			Polyneuropati Minnesförlust	Perifer neuropati Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar) Myasthenia gravis
Ögon					Okulär myasteni
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>					Hosta Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående Buksmärtor		Pankreatit		Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda levertransaminaser	Gulsot Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Klåda Hudutslag Urtikaria			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	
<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/m ² , förhöjda triglycerider, hypertoni 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 ++ eller mer har setts någon gång

under behandlingen hos <1 % av dem som fått 10 eller 20 mg och hos ca 3 % av dem som fått 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår till +. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter marknadsintroduktionen fram till idag har inte visat något orsakssamband 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 samtliga doser av rosuvastatin 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. Vid förhöjda CK-värden (>5 x ULN) ska behandlingen sättas ut (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 har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Den rapporterade frekvensen av rabdomyolys, allvarliga effekter på njurarna och allvarliga leverhändelser (främst i form av förhöjda levertransaminaser) är högre vid dosen 40 mg.

Pediatrisk population: Förhöjda kreatinkinasvärden >10 x 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). I 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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering. Patienten ska behandlas symtomatiskt och stödande åtgärder ska vidtas. Leverfunktion och CK-värden ska 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 koenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern, som är målorganet för kolesterolreduktion.

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

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker LDL-C, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-C. Det sänker också ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin sänker kvoterna LDL/HDL-C, totalkolesterol/HDL-C, non-HDL/HDL-C och ApoB/ApoA-I.

Tabell 3 Dosrespons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb) (genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen)

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

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling 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 tillhörighet, 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 hyperkolesterolemi av typ IIa och typ IIb (genomsnittligt LDL-C ca 4,8 mmol/l vid baslinjen) till behandlingsmål fastställda av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ca 80 % av patienterna behandlade med rosuvastatin 10 mg nådde EAS-målet för LDL-C (<3,0 mmol/l).

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

I en öppen studie (forcerad titrering) utvärderades 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi avseende behandlingssvar på 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 ha en additiv effekt på sänkningen av triglycerider när det används i kombination med fenofibrat och på höjningen av HDL-C när det används i kombination med niacin (se avsnitt 4.4.).

I en klinisk, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (METEOR), randomiserades 984 patienter i åldern 45 till 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 ateroskleros (påvisad med karotis intima-media-tjocklek [CIMT]) till 40 mg rosuvastatin en gång dagligen eller placebo under 2 år. Jämfört med placebo fördröjde rosuvastatin signifikant graden av progression till maximal CIMT på de 12 ställena i karotisartären med -0,0145 mm/år [95 % konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Förändringen från baslinjen 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 minskat CIMT och reducerad 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 ska 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 allvarligare kardiovaskulära händelser till följd av ateroskleros hos 17 802 män (≥ 50 år) och kvinnor (≥ 60 år). Studiedeltagarna randomiserades till placebo ($n=8\,901$) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen ($n=8\,901$) och följdes under i genomsnitt 2 år.

Nivån av LDL-C sjönk med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter med en Framingham-riskscore vid baslinjen på > 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 baslinjen på ≥ 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 de rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av de placebobehandlade patienterna användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts 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 biverkningar som förekom i högre frekvens än 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, placebokontrollerad, 12-veckors multicenterstudie ($n=176$, 97 pojkar och 79 flickor) följde av en öppen 40-veckors dostitreringsfas med rosuvastatin ($n=173$, 96 pojkar och

77 flickor) fick 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 fick 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 40-veckorsperioden med öppen titrering till måldos, 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 maximal dos på 10 mg en gång dagligen, medan den högsta 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 varje åldersgrupp var den genomsnittliga minskningen av LS från baslinjen för LDL-C -43 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, månad 24: 124 mg/dl), -45 % (vid baslinjen: 234 mg/dl, vid månad 24: 124 mg/dl) och -35 % (vid baslinjen: 241 mg/dl, månad 24: 153 mg/dl) i åldersgrupperna 6 till <10 år, 10 till <14 år respektive 14 till <18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg och 20 mg gav 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. Alla förändringarna gick 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 multicenterstudie med överkorsning för jämförelse av dosen 20 mg en gång dagligen och placebo hos 14 barn och ungdomar (i åldern 6-17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Studien inkluderade en 4-veckors inledande fas med kostbehandling under vilken patienterna behandlades med 10 mg rosuvastatin, en överkorsningsfas som bestod av en 6-veckorsperiod med 20 mg rosuvastatin före eller efter en 6-veckorsperiod med placebo, samt en 12-veckors underhållsfas under vilken alla patienter behandlades med 20 mg rosuvastatin. Patienter som stod på ezetimib eller aferesbehandling när de började i studien fortsatte behandlingen under hela den tid som studien pågick.

En statistiskt signifikant sänkning ($p=0,005$) av LDL-C (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 sänkningar av totalkolesterol (20,1 %, $p=0,003$), non-HDL-C (22,9 %, $p=0,003$) och ApoB (17,1 %, $p=0,024$) observerades. Sänkningar sågs också i TG, LDL-C/HDL-C, totalkolesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C och ApoB/ApoA-1 efter 6 veckors behandling med

20 mg rosuvastatin jämfört med placebo. Sänkningen i LDL-C 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 sänkning av LDL-C (8,0 %), totalkolesterol (6,7 %) och non-HDL-C (7,4 %) efter 6 veckors behandling med 40 mg efter upptitrering.

Hos 7 utvärderingsbara barn och ungdomar (i åldern 8-17 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi från den öppna studien med forcerad titrering, överensstämde den procentuella sänkningen av LDL-C (21,0 %), totalkolesterol (19,2 %) och non-HDL-C (21,0 %) från studiestart till efter 6 veckors behandling med 20 mg rosuvastatin med den procentuella sänkningen i den ovannämnda studien på 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 (blandad) dyslipidemi och som prevention av 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. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 20 %.

Distribution

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

Metabolism

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). Metabolismstudier *in vitro* på humana hepatocyter visar att rosuvastatin är ett dåligt substrat för cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det viktigaste isoenzymet för metabolismen och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. Huvudmetaboliterna är N-desmetylmetylmetaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylmetylmetaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av cirkulerande HMG-CoA-reduktas

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i feces (bestående av absorberad och icke-absorberad aktiv substans) och resten utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden i elimineringsfasen i plasma är cirka 19 timmar. Halveringstiden i elimineringsfasen ökar inte vid högre doser. Geometriskt medelvärde för plasmaclearance är ca 50 l/timme (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 eliminering av rosuvastatin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid multipla dagliga doser.

Särskilda populationer

Ålder och kön: Hos vuxna har inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik setts beroende på ålder eller kön. 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: Farmakokinetiska studier visar en ca tvåfaldig ökning av medianvärdet för AUC och $C_{\max}$ hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med hos kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av medianvärdet för AUC och $C_{\max}$. En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Njurinsufficiens: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning hade lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ingen påverkan på 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.

Leverinsufficiens: 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 minst 2-faldigt högre systemisk exponering än hos personer med lägre Child-Pugh-score. Det finns ingen erfarenhet från personer med Child-Pugh-score över 9.

Genetiska polymorfismer: Dispositionen av HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteinerna OATP1B1 och BCRP. Risk för ökad exponering för rosuvastatin föreligger hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP). 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 etablerad i klinisk praxis, men för patienter med kända polymorfismer av dessa typer rekommenderas en lägre daglig dos av ROSUVASTATIN XIROMED.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte på 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 med upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin, hos mus, råtta och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar, men inte hos apor. Därtill observerades testikeltoxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råtta, 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
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Al-PVC/Al-blister

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: 55965
10 mg: 55966
20 mg: 55967
40 mg: 55968

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-03-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-27