

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder henholdsvis 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat
Hver 5 mg filmdrasjert tablett inneholder 101,86 mg laktosemonohydrat.
Hver 10 mg filmdrasjert tablett inneholder 96,79 mg laktosemonohydrat.
Hver 20 mg filmdrasjert tablett inneholder 193,57 mg laktosemonohydrat.
Hver 40 mg filmdrasjert tablett inneholder 174,98 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmdrasjerte tabletter: Gul, rund, bikonveks, drasjert tablett, inngravert 'ROS' over '5' på en side, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, rund, bikonveks, drasjert tablett, inngravert 'ROS' over '10' på en side, med diameter 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, rund, bikonveks, drasjert tablett, inngravert 'ROS' over '20' på en side, med diameter 9 mm.

Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, oval, bikonveks, drasjert tablett, inngravert 'ROS' på en side og '40' på den andre siden, med dimensjoner 6,8 x 11,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hyperkolesterolemi

Voksne, ungdom og barn fra 6 år og oppover med primær hyperkolesterolemi (type IIa, inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi) eller kombinert dyslipidemi (type IIb) som tillegg til diett når effekten av diett og annen ikke-medikamentell behandling (for eksempel trening, vektreduksjon) ikke er tilstrekkelig.

Voksne, ungdom og barn fra 6 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi, som et tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) eller hvis slik behandling ikke er aktuell.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser

Profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som antas å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som supplement til korreksjon av andre risikofaktorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Før behandlingsstart skal pasienten settes på standard kolesterolsenkende diett, som skal fortsette under behandlingen. Gjeldende retningslinjer brukes for å individualisere dosering i henhold til behandlingsmål og pasientens respons.

Rosuvastatin Xiromed kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat.

Behandling av hyperkolesterolemi

Anbefalt startdose er 5 eller 10 mg oralt en gang daglig, både for pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med en HMG-CoA-reduktasehemmer, og for pasienter som overføres til Rosuvastatin Xiromed fra en annen HMG-CoA-reduktasehemmer. Ved valg av startdose skal pasientens kolesterolnivå og fremtidig kardiovaskulær risiko tas med i vurderingen, i tillegg til mulig risiko for bivirkninger (se under). Hvis nødvendig, kan en dosejustering til neste doseringsnivå gjøres etter 4 uker (se pkt. 5.1). I lys av den økende rapporteringen av bivirkninger for 40 mg dosen sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8), skal en endelig titrering til maksimaldose på 40 mg kun vurderes hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi med høy risiko for hjertekarsykdom (spesielt de med familiær hyperkolesterolemi) som ikke når behandlingsmålet med 20 mg og som blir rutinemessig fulgt opp (se pkt. 4.4). Det anbefales at 40 mg dosering startes i samråd med spesialist.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser

I studien av kardiovaskulær hendelsesrisikoreduksjon var den anvendte dosen 20 mg daglig (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Behandling av barn skal kun utføres av en spesialist.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år («Tanner Stage» <II-V)

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er vanlig startdose 5 mg daglig.

- Hos barn fra 6 til 9 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er vanlig doseområde 5- 10 mg oralt én gang daglig. Sikkerhet og effekt ved bruk av doser over 10 mg er ikke undersøkt hos denne pasientgruppen.
- Hos barn fra 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er vanlig doseområde 5- 20 mg oralt én gang daglig. Sikkerhet og effekt ved bruk av doser over 20 mg er ikke undersøkt hos denne pasientgruppen.

Titring skal utføres i samsvar med individuell respons og toleranse hos barn, som anbefalt av retningslinjene for behandling av barn (se pkt. 4.4). Barn og ungdom bør settes på standard kolesterolsenkende diett før behandlingen med rosuvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandlingen med rosuvastatin.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos barn fra 6 til 17 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi er anbefalt maksimumsdose 20 mg én gang daglig. Det anbefales en startdose på 5 til 10 mg én gang daglig, avhengig av alder, vekt og tidligere statinbruk. Titrering til maksimumsdosen på 20 mg én gang daglig skal utføres i samsvar med individuell respons og toleranse hos barn, som anbefalt av retningslinjene for behandling av barn (se pkt. 4.4). Barn og ungdom bør settes på standard kolesterolsenkende diett før behandlingen med rosuvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandlingen med rosuvastatin.

Det er begrenset erfaring med andre doser enn 20 mg i denne populasjonen.

40 mg tablett er ikke egnet til bruk hos barn.

Barn under 6 år

Sikkerhet og effekt ved bruk til barn under 6 år er ikke undersøkt. Rosuvastatin Xiromed anbefales derfor ikke brukt til barn under 6.

Bruk hos eldre

En startdose på 5 mg er anbefalt for pasienter >70 år (se pkt. 4.4). Ingen annen dosejustering er nødvendig på grunn av alder.

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt startdose er 5 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <60 ml/min). Dosen på 40 mg er kontraindisert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Rosuvastatin Xiromed er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon i alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

Dosering ved nedsatt leverfunksjon

Det er ikke sett økning i systemisk eksponering av rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh score på 7 eller under. Det er imidlertid sett økt systemisk eksponering hos pasienter med Child-Pugh score på 8 og 9 (se pkt. 5.2). En evaluering av nyrefunksjonen bør overveies hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Det er ingen erfaring med pasienter med Child-Pugh score over 9. Rosuvastatin Xiromed er kontraindisert til pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Etnisitet

Det er sett økt systemisk eksponering hos asiater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalt startdose er 5 mg for pasienter med asiatisk opprinnelse. Doser på 40 mg er kontraindisert til asiatiske pasienter.

Genetisk polymorfisme

Det er kjent at spesifikke typer genetisk polymorfisme kan føre til økt eksponering av rosuvastatin (se pkt. 5.2). Det anbefales en lavere daglig dose Rosuvastatin Xiromed når det foreligger kunnskap om at pasienter har slike spesifikke typer polymorfisme.

Dosering ved faktorer som predisponerer for myopati

Anbefalt startdose er 5 mg til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati (se pkt. 4.4). Dosen på 40 mg er kontraindisert for enkelte av disse pasientene (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin er et substrat for forskjellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risiko for myopati (inkludert rhabdomyolyse) øker når Rosuvastatin Xiromed administreres sammen med enkelte legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin pga. interaksjoner med transportproteiner (f.eks. ciklosporin og enkelte proteasehemmere inkludert kombinasjoner av ritonavir med atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir; se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det er mulig, bør alternative legemidler vurderes og om nødvendig, bør midlertidig seponering av Rosuvastatin Xiromed overveies. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og Rosuvastatin Xiromed er uunngåelig bør nytte/risiko ved samtidig behandling og dosejustering av Rosuvastatin Xiromed vurderes nøye (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Rosuvastatin Xiromed er kontraindisert:

- hos pasienter med overfølsomhet overfor rosuvastatin eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hos pasienter med aktiv leversykdom inkludert uforklarlig, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver stigning i serumtransaminase som overstiger 3 ganger øvre normalgrense.
- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min).
- hos pasienter med myopati.
- hos pasienter som får samtidig behandling med ciklosporin.
- under graviditet og amming, og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Dosen på 40 mg er kontraindisert til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/min).
- hypotyreose.
- tidligere erkjent muskelsykdom hos pasienten eller arvelig muskelsykdom i familien.
- tidligere muskelpåvirkning ved bruk av annen HMG-CoA-reduktasehemmer eller fibrater.
- alkoholmisbruk.
- situasjoner der økt plasmanivå kan forekomme.
- asiatiske pasienter.
- samtidig anvendelse av fibrater.

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på nyrefunksjonen

Hos pasienter behandlet med høye doser rosuvastatin, ble det spesielt med 40 mg, ved bruk av urinprøver (dipstick testing) observert proteinuri hovedsakelig av tubulær opprinnelse. I de fleste tilfellene var dette forbigående eller periodisk. Proteinuri er ikke vist å være tegn på akutt eller progressiv nyresykdom (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har rapporteringsgraden for alvorlige nyrehendelser vært høyere for 40 mg dosen. En evaluering av nyrefunksjonen bør vurderes ved rutineoppfølging av pasienter som behandles med 40 mg.

Effekt på skjelettmuskulatur

Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, hos pasienter som behandles med Rosuvastatin Xiromed, uavhengig av dose, men spesielt med doser >20 mg. Svært sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved bruk av ezetimib i kombinasjon med HMG-CoA-reduktasehemmere. En farmakodynamisk interaksjon kan ikke utelukkes (se pkt. 4.5), og forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling.

Som for andre HMG- CoA-reduktasehemmere, er rapporteringshyppigheten for rabdomyolyse etter lansering av rosuvastatin, høyere for dosen på 40 mg.

Kreatinkinasemåling

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter anstrengende trening eller hvis det foreligger annen mulig årsak til CK-økning som kan villedde tolkningen av resultatet. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet i utgangspunktet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør det tas en bekreftende test i løpet av 5-7 dager. Hvis den andre testen bekrefter en CK-verdi på mer enn 5 ganger over øvre normalnivå, bør behandlingen ikke startes.

Før behandling

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, bør rosuvastatin forskrives med forsiktighet til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- tidligere erkjent muskelsykdom hos pasienten eller arvelig muskelsykdom i familien
- tidligere tilfeller av muskelpåvirkning med andre HMG-CoA-reduktasehemmere eller fibrater
- alkoholmisbruk
- alder > 70 år
- situasjoner hvor det kan forekomme økning i plasmanivåer (se pkt. 4.2, 4.5, og 5.2)
- samtidig behandling med fibrater.

Hos slike pasienter bør risikoen ved behandling overveies i forhold til mulig nytte, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet i utgangspunktet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør man ikke starte behandlingen.

Under behandling

Pasienter skal anmodes om å rapportere uforklarlige muskelsmerter, muskelsvakhet eller muskelskramper umiddelbart, spesielt hvis dette assosieres med malaise eller feber. CK-nivåer bør måles hos disse pasientene. Behandling bør opphøre hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå) eller hvis muskelsymptomene er alvorlige og forårsaker daglig ubehag (selv om CK-nivåene er ≤ 5 ganger over øvre normalnivå). Dersom symptomene går over og CK-nivåene går tilbake til det normale, kan det overveies å restarte behandling med Rosuvastatin Xiromed eller en annen HMG-CoA-reduktasehemmer med laveste dose og nøye monitorering.

Rutinemonitorering av CK-nivåer hos asymptomatiske pasienter er ikke påkrevd.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med statiner, inkludert rosuvastatin. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Rosuvastatin Xiromed skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Det var ingen evidens for økte skjelettmuskeleffekter hos det lave antallet pasienter i kliniske studier som fikk rosuvastatin samtidig med annen terapi. Det er imidlertid sett en økning i myositt og myopati hos pasienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med fibrater inkl. gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyre, azolantimykotika, proteasehemmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øker risikoen for myopati når det blir gitt samtidig med enkelte HMG-CoA-reduktasehemmere. Derfor anbefales ikke en kombinasjon av rosuvastatin og gemfibrozil. Nyttens av videre endring i lipidnivåene ved kombinert bruk av rosuvastatin med fibrater eller niacin bør nøye veies mot potensiell risiko ved slike kombinasjoner. Dosen på 40 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rosuvastatin Xiromed skal ikke gis samtidig med systemiske formuleringer med fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter hvor behandling med systemisk fusidinsyre anses påkrevd, skal statinbehandling seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. Det er rapporter om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som fikk både fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasientene skal rådes til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de opplever symptomer som muskelsvakhet, -smerte eller -ømheter. Statinbehandling kan gjenopptas syv dager etter den siste dosen med fusidinsyre. I spesielle tilfeller hvor langvarig administrering av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal nødvendigheten av samtidig administrering av Rosuvastatin Xiromed og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle og under nøye medisinsk overvåkning.

Rosuvastatin Xiromed bør ikke brukes av pasienter med akutt alvorlig tilstand som tyder på myopati eller som predisponerer for utvikling av nyresvikt sekundært til rabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotensjon, større kirurgisk inngrep, traumer, alvorlig metabolsk-, endokrin- eller elektrolyttforstyrrelse, eller ukontrollerte kramper).

Effekt på leverfunksjonen

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, bør Rosuvastatin Xiromed brukes med forsiktighet hos pasienter som konsumerer store mengder alkohol og/eller har en historikk som inkluderer leversykdom.

Det anbefales at leverfunksjonstester utføres før og 3 måneder etter behandlingsstart. Behandling med Rosuvastatin Xiromed bør avsluttes eller dosen reduseres hvis serumtransaminasenivåene er større enn 3 ganger øvre normalgrense. Rapporteringshyppigheten for alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) ved bruk etter lansering er høyere for 40 mg.

Hos pasienter med sekundær hyperkolesterolemi forårsaket av hypotyreose eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sykdommen behandles før behandling med Rosuvastatin Xiromed starter.

Etnisitet

Farmakokinetiske studier viser en økning i eksponering hos asiater sammenlignet med kaukasiere (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Proteasehemmere

Det er observert økt systemisk eksponering av rosuvastatin hos pasienter som får rosuvastatin samtidig med forskjellige proteasehemmere i kombinasjon med ritonavir. Både nytten med lipidsenkning ved bruk av Rosuvastatin Xiromed til HIV pasienter som får proteasehemmere og potensialet for økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin ved behandlingsstart og opptitrering av Rosuvastatin Xiromed doser hos pasienter som behandles med proteasehemmere bør vurderes. Samtidig behandling med visse proteasehemmere anbefales ikke med mindre Rosuvastatin Xiromed-dosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Laktoseintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorbsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Interstitiell lungesykdom

Det er blitt rapportert om enkelte tilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.8). Presentasjonssymptomer kan omfatte dyspné, uproduktiv hoste og forverret helse generelt (utmattelse, vekttap og feber). Hvis man har mistanke om at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes Mellitus

Det foreligger noe dokumentasjon som tyder på at statiner som en klasse øker blodglukose. Hos enkelte pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan statiner gi et nivå av hyperglykemi der en formell diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og bør derfor ikke være noen grunn til å stoppe statinbehandling.

Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², økte triglyserider, hypertensjon) bør kontrolleres både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterte totale frekvens av diabetes mellitus 2,8 % med rosuvastatin og 2,3 % med placebo, hovedsakelig hos pasienter med fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l.

Pediatrik populasjon

Evalueringen av lineær vekst (høyde), vekt, BMI (kroppsmasseindeks) og sekundære kjennetegn på seksuell modning i henhold til «Tanner-staging» hos barn fra 6 til 17 år som tar rosuvastatin, er begrenset til en periode på to år. Etter to år med studiebehandling ble det ikke observert noen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning (se pkt. 5.1).

I en kliniske studie med barn og ungdom som fikk rosuvastatin i 52 uker, ble det oftere observert forhøyet CK >10xULN og muskelsymptomer etter mosjon eller økt fysisk aktivitet sammenlignet med observasjoner fra kliniske studier hos voksne (se pkt. 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert ved bruk av rosuvastatin. Ved forskriving bør pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår skal Rosuvastatin Xiromed seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller DRESS ved bruk av Rosuvastatin Xiromed, må ikke behandling med Rosuvastatin Xiromed på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt på rosuvastatin av samtidig administrerte legemidler

Transportproteinhemmere: Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner inkludert OATP1B1, en opptakstransportør i leveren, og BCRP, en efflukstransportør. Samtidig administrering av rosuvastatin og legemidler som hemmer disse transportproteinene kan føre til økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin og en økt risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1)

Ciklosporin: Ved samtidig behandling med Rosuvastatin Xiromed og ciklosporin, var AUC-verdiene for Rosuvastatin Xiromed gjennomsnittlig 7 ganger høyere enn verdier observert hos friske frivillige (se tabell 1). Rosuvastatin Xiromed er kontraindisert hos pasienter som samtidig får ciklosporin (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling påvirket ikke plasmakonsentrasjonene for ciklosporin.

Proteasehemmere: Selv om eksakt virkningsmekanisme for interaksjonen er ukjent, kan samtidig behandling med proteasehemmer øke eksponering av rosuvastatin betydelig (se tabell 1). For eksempel var samtidig behandling med rosuvastatin 10 mg og et kombinasjonsprodukt med to proteasehemmere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) hos friske frivillige i en farmakokinetikkstudie forbundet med henholdsvis ca. 3 og 7 ganger økning i rosuvastatin AUC og C_{max}. Samtidig bruk av Rosuvastatin Xiromed og enkelte kombinasjoner av proteasehemmere kan vurderes etter nøye evaluering av dosejustering av Rosuvastatin Xiromed basert på forventet økning i rosuvastatineksponeringen (se pkt. 4.2, 4.4, og 4.5 tabell 1).

Gemfibrozil og andre lipidsenkende produkter: Samtidig behandling med Rosuvastatin Xiromed og gemfibrozil medførte en 2-ganger økning av C_{max} og AUC for rosuvastatin (se pkt. 4.4).

På bakgrunn av data fra spesifikke interaksjonsstudier forventes det ingen relevante farmakokinetiske interaksjoner med fenofibrat, men det kan inntreffe en farmakodynamisk interaksjon. Gemfibrozil, fenofibrater, andre fibrater og lipidsenkende doser (> eller tilsvarende 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) øker risikoen for myopati, når det gis sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere, sannsynligvis fordi de kan gi myopati når de gis alene. Dosen på 40 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse pasientene skal også starte med 5 mg dosen.

Ezetimib: Samtidig bruk av Rosuvastatin Xiromed 10 mg og 10 mg ezetimib ga 1,2 ganger økning i AUC for rosuvastatin hos individer med hyperkolesterolemi (tabell 1). En farmakodynamisk interaksjon, i form av bivirkninger, mellom Rosuvastatin Xiromed og ezetimid kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Antacida: Samtidig inntak av Rosuvastatin Xiromed og en syrenøytraliserende suspensjon inneholdende aluminium og magnesiumhydroksid ga en reduksjon i plasmakonsentrasjon av rosuvastatin på omtrent 50 %. Denne effekten ble mindre når antacida ble dosert 2 timer etter Rosuvastatin Xiromed. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke studert.

Erytromycin: Samtidig bruk av Rosuvastatin Xiromed og erytromycin resulterte i en 20 % reduksjon i AUC og 30% reduksjon i C_{max} for rosuvastatin. Denne interaksjonen kan være forårsaket av økning i tarmmotilitet forårsaket av erytromycin.

Cytokrom P450 enzymer: Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser at rosuvastatin verken hemmer eller induserer cytokrom P450 isoenzymer. I tillegg er rosuvastatin et svakt substrat for disse isoenzymene. Derfor ventes ingen interaksjoner som følge av cytokrom P450 metabolisme. Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner mellom rosuvastatin og flukonazol (en hemmer av CYP2C9 og CYP3A4) eller ketokonazol (en hemmer av CYP2A6 og CYP3A4).

Interaksjoner som krever dosejustering av rosuvastatin (se også tabell 1): Når det er nødvendig å administrere Rosuvastatin Xiromed sammen med andre legemidler som er kjent for å øke

eksponeringen av rosuvastatin, bør dosen av Rosuvastatin Xiromed justeres. Start med en dose av Rosuvastatin Xiromed på 5 mg en gang daglig dersom forventet økning i eksponering (AUC) er omtrent doblet eller mer. Maksimal daglig dose Rosuvastatin Xiromed bør justeres slik at forventet eksponering av rosuvastatin sannsynligvis ikke vil overstige den som en 40 mg daglig dose Rosuvastatin Xiromed tatt uten interagerende legemiddel gir, f.eks. en 20 mg dose Rosuvastatin Xiromed med gemfibrozil (1,9 ganger økning) og en 10 mg dose Rosuvastatin Xiromed med kombinasjonen atazanavir/ritonavir (3,1 ganger økning).

Tabell 1. Effekt av samtidig administrerte legemidler på rosuvastatineksponering (AUC; i avtagende størrelsesorden) fra publiserte kliniske studier

Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Ciklosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder	10 mg OD, 10 dager	7,1-ganger ↑
Regorafenib 160 mg, en gang daglig, 14 dager	5 mg enkeltdose	3,8 ganger ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dager	10 mg, enkeltdose	3,1-ganger ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dager	10 mg, enkeltdose	2,8-ganger ↑
Velpatasvir 100 mg en gang daglig	10 mg, enkeltdose	2,7 ganger ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg en gang daglig/ dasabuvir 400 mg to ganger daglig, 14 dager	5 mg, enkeltdose	2,6 ganger ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg en gang daglig, 11 dager	10 mg, enkeltdose	2,3 ganger ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg en gang daglig, 7 dager	5 mg OD, 7 dager	2,2 ganger ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dager	20 mg OD, 7 dager	2,1-ganger ↑
Klopidogrel 300 mg bolus, etterfulgt av 75 mg i løpet av 24 timer	20 mg, enkeltdose	2-ganger ↑
Gemfibrosil 600 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	1,9-ganger ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	1,6-ganger ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dager	10 mg OD, 7 dager	1,5-ganger ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dager	10 mg, enkeltdose	1,4-ganger ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ikke tilgjengelig	1,4-ganger ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	**1,4-ganger ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dager	10 mg, OD, 14 dager	**1,2-ganger ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dager	10 mg, enkeltdose	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dager	40 mg, 7 dager	↔

Silymarin 140 mg TID, 5 dager	10 mg, enkeltdose	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dager	10 mg, 7 dager	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dager	20 mg, enkeltdose	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dager	80 mg, enkeltdose	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dager	20 mg, enkeltdose	47% ↓
*Data gitt som x-ganger endring representerer en enkel ratio mellom samtidig administrert og rosuvastatin alene. Data gitt som % endring representerer % relativ forskjell til rosuvastatin alene. Økning er indikert som “ ↑”, ingen endring som “ ↔”, reduksjon som “ ↓”. **Flere interaksjonsstudier er utført med forskjellige rosuvastatindoser, tabellen viser den mest signifikante ratioen OD = én gang daglig; BID = to ganger daglig; TID = tre ganger daglig; QID = fire ganger daglig		

Effekt av rosuvastatin på samtidig administrerte legemidler

Vitamin K-antagonister: Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere, kan start av behandling eller doseopptitrering med rosuvastatin til pasienter som samtidig behandles med vitamin-K-antagonister (f. eks warfarin eller andre kumarin antikoagulantia), resultere i en økning i International Normalised Ratio (INR) eller nedtitrering av Rosuvastatin Xiromed kan resultere i en reduksjon i INR. I slike tilfeller bør passende monitorering av INR foretas.

Orale prevensjonsmidler/hormonerstatningsbehandling (HRT): Samtidig bruk av rosuvastatin og et oralt prevensjonsmiddel resulterte i en økning i etinylestradiol og norgestrel AUC på henholdsvis 26% og 34%. Det bør tas hensyn til de økte plasmanivåene ved valg av dose av prevensjonsmiddel. Det er ingen farmakokinetikkdata tilgjengelig fra pasienter med samtidig behandling med rosuvastatin og hormonerstatningsbehandling, og derfor kan en lignende effekt ikke utelukkes. Kombinasjonen er imidlertid brukt i stor grad av kvinner i kliniske studier, og ble godt tolerert.

Andre legemidler:

Digoksin: Basert på data fra spesifikke interaksjonsstudier er klinisk relevante interaksjoner med digoksin ikke forventet.

Fusidinsyre: Interaksjonsstudier med rosuvastatin og fusidinsyre er ikke utført.

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen til denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge deler) er fortsatt ukjent. Det er rapporter om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med Rosuvastatin Xiromed seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4.**

Tikagrelor: Tikagrelor kan føre til nyreinsuffisiens og kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, noe som øker risikoen for akkumulering av rosuvastatin. I noen tilfeller førte samtidig administrering

av tikagrelor og rosuvastatin til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rabdomyolyse. Kontroll av nyrefunksjon og CPK er anbefalt når tikagrelor og rosuvastatin brukes samtidig.

Pediatrisk populasjon: Interaksjonsstudier er kun utført på voksne, Omfanget av interaksjoner i den pедиатriske populasjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Rosuvastatin Xiromed er kontraindisert ved graviditet og amming.

Graviditet

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon.

Siden kolesterol og andre produkter av kolesterolbiosyntesen er avgjørende for utviklingen av fosteret, er den potensielle risikoen ved hemming av HMG-CoA-reduktase større enn fordelene av behandling under graviditet. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal behandling med Rosuvastatin Xiromed opphøre umiddelbart.

Amming

Rosuvastatin skilles ut i morsmelk hos rotter. Det foreligger ikke data for utskillelse i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier for å fastslå om rosuvastatin påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Basert på de farmakodynamiske egenskapene, er det imidlertid ikke sannsynlig at rosuvastatin påvirker denne evnen. Pasienter som kjører bil eller bruker maskiner bør ta med i betraktningen at svimmelhet kan oppstå under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved bruk av rosuvastatin er vanligvis milde og forbigående. I kontrollerte kliniske studier var det mindre enn 4 % av pasientene som ble behandlet med rosuvastatin som avbrøt studiene pga. bivirkninger.

Bivirkningstabell

Basert på data fra kliniske studier og omfattende erfaring etter markedsføring, presenteres bivirkningsprofilen for rosuvastatin i følgende tabell. Bivirkninger som er listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem (SOC).

Bivirkningsfrekvensen er rangert etter følgende inndeling: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem		

<i>Endokrine sykdommer</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psykiatriske lidelser</i>					Depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine Svimmelhet			Polyneuropati Hukommelses- tap	Perifer nevropati Søvn- forstyrrelser (inkludert søvnløshet og mareritt) Myasthenia gravis
<i>Øyesykdommer</i>					Okulær myasteni
<i>Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum</i>					Hoste Dyspne
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme Abdominal- smerter		Pankreatitt		Diare
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			Forhøyede lever- transaminaser	Gulsott Hepatitt	
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		Pruritus Utslett Urtikaria			Stevens- Johnson syndrom Legemiddel- utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myalgi		Myopati (inkludert myositt) Rabdomyolyse Lupuslignende syndrom Muskelruptur	Artralgi	Senelidelser, noen ganger komplisert av ruptur Immuno- mediert nekroti- serende myopati
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				Hematuri	

Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer				Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Asteni				Ødem
¹ Frekvensen vil være avhengig av nærvær eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m, forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen).					

I likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere viser forekomsten av bivirkninger tendens til å være doseavhengig.

- **Effekt på nyrefunksjonen:** Hos pasienter behandlet med rosuvastatin, ble det, ved urinprøver (dipstick testing), observert proteinuri som hadde hovedsakelig tubulær opprinnelse. Endring i urinprotein fra «ingen» eller «spor av» til «+++» eller mer ble sett hos < 1 % av pasientene behandlet med 10 og 20 mg, og hos ca. 3 % av pasientene behandlet med 40 mg. En mindre endring, økning fra «ingen» eller «spor av» til «+» ble observert med 20 mg dosen. I de fleste tilfellene minsket eller forsvant proteinuri spontant ved fortsatt behandling. Gjennomgang av kliniske studier og klinisk erfaring etter lansering, har til nå ikke påvist sammenheng mellom proteinuri og akutt eller progressiv nyresykdom.

Hematuri har blitt observert hos pasienter behandlet med rosuvastatin, men data fra kliniske studier viser at forekomsten er lav.

Effekt på skjelettmuskulatur: Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen for eksempel myalgi, myopati (inkludert myositt) og i sjeldne tilfeller rhabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt, hos individer som behandles med rosuvastatin, uavhengig av dose, men spesielt med dose >20 mg.

En doserelatert økning i CK-nivåer er observert hos pasienter som tar rosuvastatin; majoriteten av tilfellene var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-nivåene er forhøyet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør behandlingen avbrytes (se pkt. 4.4).

Levereffekter: I likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er det sett en doserelatert stigning i transaminaser hos et lite antall pasienter som behandles med rosuvastatin; de fleste tilfeller var milde, asymptomatiske og forbigående.

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med enkelte statiner:

- Seksuell dysfunksjon
- Det er blitt rapportert uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.4)

Rapporteringsfrekvensen for rhabdomyolyse, alvorlig nyrepåvirkning og alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) er høyere ved bruk av 40 mg dosen.

Pediatrik populasjon: Forhøyet kreatinkinase >10xULN og muskelsymptomer etter mosjon eller økt fysisk aktivitet ble observert hyppigere i en 52-ukers studie av barn og ungdom sammenlignet med voksne (se pkt. 4.4). I andre tilfeller var sikkerhetsprofilen til rosuvastatin lik hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk behandling ved overdosering. Ved overdose behandles pasienten symptomatisk, og nødvendige forhåndsregler tas. Leverfunksjon og CK-nivå bør overvåkes. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil ha noen effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA-reduktasehemmer.

ATC-kode: C10A A07

Virkningsmekanisme

Rosuvastatin er en selektiv og kompetitiv hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbestemmende enzymet som omdanner 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A til mevalonat, en forløper til kolesterol. Rosuvastatin Xiromed virker hovedsakelig i lever, som er målorganet for kolesterolsenkning.

Rosuvastatin øker antallet hepatiske LDL-reseptorer på celleoverflaten, og forlenger derved opptak og katabolisme av LDL samt hemmer den hepatiske syntesen av VLDL. Derved reduseres det totale antallet VLDL- og LDL-partikler.

Farmakodynamiske effekter

Rosuvastatin reduserer forhøyet LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglycerider og øker HDL-kolesterol. Rosuvastatin senker også ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG og øker ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin senker også ratio for LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C og nonHDL-C/HDL-C og ApoB/ApoA-I.

Tabell 3 Doserrespons hos pasienter med primær hyperkolesterolemi (type IIa og IIb) (justert gjennomsnittlig endring fra baseline i prosent)

Dose	N	LDL-C	Total-C	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

Terapeutisk effekt oppnås innen 1 uke fra behandlingsstart og 90 % av maksimal respons oppnås innen to uker. Maksimal respons oppnås vanligvis innen 4 uker og opprettholdes deretter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Rosuvastatin er effektiv hos voksne pasienter med hyperkolesterolemi, med og uten hypertriglyceridemi, uavhengig av etnisitet, kjønn eller alder og også i spesielle grupper som f eks diabetikere, eller pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

I sammenstilte fase 3 data er Rosuvastatin Xiromed vist å være effektiv i behandling av de fleste pasienter med type IIa og IIb hyperkolesterolemi (gjennomsnittlig baseline LDL-kolesterol ca. 4,8 mmol/l) i forhold til behandlingsmål fastsatt av European Atherosclerosis Society (EAS;1998). Ca. 80

% av pasienter behandlet med 10 mg nådde behandlingsmålet for LDL-kolesterolnivå (EAS;<3 mmol/l).

I en stor studie på pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, fikk 435 pasienter rosuvastatin fra 20 til 80 mg (forsert titrering). Alle dosene viste en positiv effekt på lipidparametre og oppnåelse av fastsatte behandlingsmål. Etter titrering til en daglig dose på 40 mg (12 ukers behandling), var LDL-kolesterol redusert med 53 %. Trettitre prosent (33 %) av pasientene nådde behandlingsmål for LDL-kolesterolnivåer (EAS;<3 mmol/l)

I en åpen, titreringsstudie (force-titration), ble effekten av behandling med rosuvastatin 20-40 mg evaluert hos 42 pasienter (inkludert 8 pediatriske pasienter) med homozygot familiær hyperkolesterolemi, og gjennomsnittlig LDL-kolesterolreduksjon for hele gruppen var 22 %.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter er det vist at Rosuvastatin Xiromed i kombinasjon med fenofibrat har en tilleggseffekt på senkning av triglycerider og på økning av HDL-kolesterolnivået når det brukes i kombinasjon med niacin (se pkt. 4.4).

I en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (METEOR), ble det randomisert 984 pasienter mellom 45 og 70 år med lav risiko for koronar hjertesykdom (definert som Framingham risiko <10 % over 10 år), med gjennomsnittlig LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arteriosklerose (påvist med Carotid Intima Media Thickness (CIMT)) til 40 mg rosuvastatin en gang daglig eller placebo i 2 år. Rosuvastatin førte til en signifikant forsinkelse i grad av progresjon av maksimal CIMT for de 12 stedene i halspulsåren med -0,0145 mm/år [95% konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p<0,0001$] sammenlignet med placebo. Endringen fra baseline var -0,0014 mm/år (-0,12 %/år (ikke signifikant)) for rosuvastatin sammenlignet med progresjon på +0,0131 mm/år (1,12 %/år ($p<0,0001$)) for placebo. Ingen direkte sammenheng mellom reduksjon av CIMT og reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser er til nå blitt påvist. Populasjonen som ble studert i METEOR hadde lav risiko for koronar hjertesykdom, og representerer ikke målgruppen for Rosuvastatin Xiromed 40 mg. 40 mg dosen bør kun forskrives til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og høy kardiovaskulær risiko (se pkt 4.2).

I JUPITER- studien (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) ble effekten av rosuvastatin på forekomst av alvorlige aterosklerotiske kardiovaskulære hendelser vurdert hos 17 802 menn (≥ 50 år) og kvinner (≥ 60 år).

Studiedeltakerne ble randomisert til placebo (n=8901) eller rosuvastatin 20 mg én gang daglig (n=8901) og ble fulgt i 2 år i gjennomsnitt.

Konsentrasjonen av LDL-kolesterol ble redusert med 45 % ($p<0,001$) i gruppen som fikk rosuvastatin, sammenlignet med gruppen som fikk placebo.

I en post-hoc-analyse av en pasientundergruppe med høy risiko med en Framingham risikoskår på > 20 % ved baseline (1558 pasienter) var det en signifikant reduksjon i det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt ($p=0,028$) ved rosuvastatinbehandling sammenlignet med placebo. Den absolutte risikoreduksjonen i hendelsesraten per 1000 pasientår var 8,8. Total mortalitet var uendret i denne høyrisikogruppen ($p=0,193$). I en post-hoc-analyse av en pasientundergruppe med høy risiko (9302 pasienter) med en SCORE-risiko på ≥ 5 % ved baseline (ekstrapolert for å inkludere pasienter over 65 år) var det en signifikant reduksjon i det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt ($p = 0,0003$) ved rosuvastatinbehandling sammenlignet med placebo. Den absolutte risikoreduksjonen i hendelsesraten var 5,1 per 1000 pasientår. Total mortalitet var uendret i denne høyrisikogruppen ($p=0,076$).

I JUPITER-studien var det 6,6 % av pasientene som fikk rosuvastatin, og 6,2 % av pasientene som fikk placebo, som sluttet å ta studiemedikamentet på grunn av en bivirkning. De vanligste bivirkningene som førte til avbrutt behandling, var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), magesmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og utslett (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligste bivirkningene med en frekvens som var høyere enn eller lik placebo, var

urinveisinfeksjon (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngitt (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmærter (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) og myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrikisk populasjon

I en dobbelblindet, randomisert, multisenter, placebokontrollert 12-ukers studie (n=176, 97 gutter og 79 jenter) etterfulgt av en 40-ukers (n=173, 96 gutter og 77 jenter) åpen fase med dosetitrering av rosuvastatin, fikk pasienter fra 10-17 år («Tanner stage» II-V, jenter minst 1 år post-menarke) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo daglig i 12 uker og deretter fikk alle rosuvastatin daglig i 40 uker. Ved studieoppstart var ca. 30 % av pasientene fra 10-13 år og ca. 17 %, 18 %, 40% og 25 % var henholdsvis på «Tanner stage» II, III, IV og V.

LDL-C ble redusert med 38,3 %, 44,6% og 50,0% med henholdsvis rosuvastatin 5, 10, og 20 mg, sammenlignet med 0,7% for placebo.

På slutten av 40-ukersperioden med åpen titrering til mål, dosering inntil maksimalt 20 mg én gang daglig, hadde 70 av 173 pasienter (40,5 %) oppnådd målet om et LDL-C på mindre enn 2,8 mmol/l.

Etter 52 uker med studiebehandling ble det ikke observert noen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning (se pkt. 4,4). Denne studien (n=176) var ikke egnet til sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Rosuvastatin ble også studert i en toårig studie med åpen titrering til mål med 198 barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi i alderen 6 til 17 år (88 gutter og 110 jenter, «Tanner stage» <II-V). Startdose for alle pasienter var 5 mg rosuvastatin én gang daglig. Pasienter i alderen 6 til 9 år (n=64) kunne titreres til maksimal dose på 10 mg én gang daglig og pasienter i alderen 10 til 17 år (n=134) til en maksimal dose på 20 mg én gang daglig.

Etter 24 måneder med rosuvastatinbehandling var LS gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i LDL-C -43 % (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). For hver aldersgruppe var LS gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i LDL-C henholdsvis -43 % (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 124 mg/dl), -45 % (baseline: 234 mg/dl, 124 mg/dl), og -35% (baseline: 241 mg/dl, måned 24: 153 mg/dl) i aldersgruppene 6 til <10, 10 til <14, og 14 til <18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg oppnådde også statistisk signifikante gjennomsnittlige endringer fra baseline for følgende sekundære lipid- og lipoproteinvariabler: HDL-C, TC, ikke-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, ikke-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Disse endringene pekte alle i samme retning mot forbedret lipidrespons og ble opprettholdt i 2 år.

Ingen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning ble observert etter 24 måneder med behandling (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin ble studert i en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter, overkrysningsstudie med 20 mg én gang daglig sammenlignet med placebo hos 14 barn og unge (i alderen 6–17 år) med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Studien inkluderte en aktiv 4-ukers innledningsfase med diett, hvor pasientene ble behandlet med 10 mg rosuvastatin, en overkrysningsfase som bestod av en 6-ukers behandlingsperiode med 20 mg rosuvastatin, som etterfulgte eller ble etterfulgt av 6-ukers placeboperiode, og en 12-ukers vedlikeholdsfase, hvor alle pasienter ble behandlet med 20 mg rosuvastatin. Pasienter som fikk ezetimib eller afereseterapi ved inklusjon, fortsatte behandlingen gjennom hele studien.

En statistisk signifikant (p=0,005) reduksjon av LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dL eller 2,2 mmol/L) ble observert etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin sammenlignet med placebo. Statistisk signifikante reduksjoner av total-C (20,1 %, p=0,003), nonHDL-C (22,9 %, p=0,003) og ApoB (17,1 %, p=0,024) ble observert. Reduksjoner ble også sett av TG, LDL-C/HDL-C, total-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C og ApoB/ApoA-1 etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin sammenlignet

med placebo. Reduksjonen av LDL-C etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin etter 6 ukers behandling med placebo var opprettholdt over 12 uker med sammenhengende behandling. Én pasient opplevde ytterligere reduksjon av LDL-C (8,0 %), total-C (6,7 %) og non-HDL-C (7,4 %) etter 6 ukers behandling med 40 mg etter opptitrering.

Hos de 7 evaluerbare barna og ungdommene (i alderen 8–17 år) fra den åpne forserte titreringsstudien med homozygot familiær hyperkolesterolemi (se ovenfor), var den prosentvise reduksjonen av LDL-C (21,0 %), total-C (19,2 %) og non-HDL-C (21,0 %) fra baseline etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin konsistent med den som ble observert i studien med barn og ungdom med homozygot familiær hyperkolesterolemi beskrevet ovenfor.

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt dispensasjon fra plikten til å fremlegge resultatene fra studier med rosuvastatin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi, primært kombinert (blandet) dyslipidemi samt i forebygging av kardiovaskulære hendelser (for informasjon om bruk til barn, se punkt 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca 5 timer etter oral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 20 %.

Distribusjon

Rosuvastatin tas hovedsakelig opp i lever, som er primært virkested for kolesterolsyntese og LDL-C clearance. Distribusjonsvolum er ca 134 liter. Ca 90 % av rosuvastatin bindes til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Rosuvastatin metaboliseres i begrenset grad (ca. 10 %). *In vitro* metabolismestudier med humane hepatocytter indikerer at rosuvastatin har liten grad av cytokrom P450-basert metabolisme. CYP2C9 var isoenzymet som hovedsakelig var involvert, med 2C19, 3A4 og 2D6 involvert i mindre grad. Identifiserte hovedmetabolitter er N-desmetylmetabolitt og laktonmetabolitter. N-desmetylmetabolitten er ca. 50 % mindre aktiv enn rosuvastatin, mens laktonformen anses å være klinisk inaktiv. Rosuvastatin står for mer enn 90 % av den sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmer aktiviteten.

Eliminasjon

Ca. 90 % av rosuvastatindosen skilles uforandret ut i feces (bestående av absorbert og ikke-absorbert virkestoff), og resten skilles ut i urinen. Ca. 5 % skilles ut uforandret i urin. Plasmaeliminasjonshalveringstiden er ca. 19 timer. Eliminasjonshalveringstiden øker ikke med høyere doser. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance er ca. 50 liter/time (variasjonskoeffisient 21,7%). Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er membrantransportproteinet OATP-C involvert ved opptak av rosuvastatin i lever. Dette transportproteinet er viktig i den hepatiske eliminasjonen av rosuvastatin.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av rosuvastatin øker doseproporsjonalt. Det er ingen endring i farmakokinetiske parametere etter gjentatte daglige doser.

Spesielle populasjoner:

Alder og kjønn: Det er ikke sett noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for rosuvastatin med hensyn på alder og kjønn hos voksne. Eksponeringen hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, synes å være lik eller lavere enn den hos voksne pasienter med dyslipidemi (se «Pediatrik populasjon» nedenfor).

Etnisitet: Farmakokinetikkstudier viser ca. fordobling av median AUC og C_{max} hos asiater

(japanere, kinesere, filippinere, vietnamesere og koreanere) sammenlignet med kaukasiere. Asiat-indiere viser en ca. 1,3 ganger økning av median AUC og C_{max}. En populasjonsfarmakokinetikk-analyse viste ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken mellom kaukasiere og svarte grupper.

Nedsatt nyrefunksjon: I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, hadde lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ingen påvirkning på plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin eller N-desmetyl-metabolitten. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) hadde imidlertid en 3-doblet økning i plasmakonsentrasjon og en 9-doblet økning i N-desmetylmetabolitt-konsentrasjonen sammenlignet med friske frivillige. Steady-state plasmakonsentrasjon for rosuvastatin hos pasienter som gjennomgår hemodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon: I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon, ble det ikke sett økt eksponering av rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh score på 7 eller lavere. Det ble imidlertid vist minst doblet eksponering hos to pasienter med Child-Pugh score på 8 og 9 sammenlignet med pasienter med lavere Child-Pugh score. Det finnes ikke data for pasienter med Child-Pugh score over 9.

Genetisk polymorfisme: Bruken av HMG-CoA reduktasehemmere, inkludert rosuvastatin, involverer OATP1B1 og BCRP transportproteiner. Hos pasienter med genetisk polymorfisme i SLCO1B1 (OATP1B1) og/eller ABCG2 (BCRP) er det en risiko for økt rosuvastatineksponering. Individuelle polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er forbundet med en høyere rosuvastatineksponering (AUC) sammenlignet med SLCO1B1 c.521CC eller ABCG2 c.421CC genotyper. Denne spesifikke genotypingen er ikke etablert i klinisk praksis, men for pasienter der det foreligger kunnskap om at de har disse typene polymorfisme anbefales en lavere daglig dose Rosuvastatin Xiromed.

Pediatrik populasjon: To farmakokinetiske studier av rosuvastatin (gitt som tabletter) hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi fra 10-17 eller 6-17 år (totalt 214 pasienter) viste at eksponering hos barn ser ut til å være sammenlignbar eller lavere enn den hos voksne. Rosuvastatineksponeringen var forutsigbar med hensyn til dosering og tid i en periode på 2 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle farmakologiske sikkerhetsstudier, gentoksisitet og karsinogenisitetens potensiale. Spesifikke tester for effekter på hERG har ikke blitt evaluert. Bivirkninger ikke observert i kliniske studier, men sett hos dyr utsatt for doser tilsvarende kliniske doser er som følger: I toksisitetstudier med gjentatte doser ble histopatologiske forandringer i leveren trolig grunnet den farmakologiske effekten av rosuvastatin observert hos mus, rotter og i mindre grad med virkning i galleblæren hos hunder, men ikke hos aper. I tillegg ble testikulær toksisitet observert hos aper og hunder ved høyere doser. Reproduksjonstoksitet ble sett hos rotter i form av redusert kullstørrelse, vekt og overlevelse for avkommet ved maternelt toksiske doser ved systemisk eksponering mange ganger høyere enn terapeutisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Makrogol (PEG), titandioksid (E171), talkum, glyserol, delvis hydrolysert polyvinylalkohol
jernoksid, gult (E172) (kun 5 mg styrke)
jernoksid, rødt (E172) (10 mg, 20 mg og 40 mg styrker).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Al-PVC/Al blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 17-11539

10 mg: 17-11540

20 mg: 17-11541

40 mg: 17-11542

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.11.2017

Dato for siste fornyelse: 08.07.2020

10. OPPDATERINGSDATO

01.10.2024