

 18. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rosuvastatin ”Accord”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29377

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rosuvastatin ”Accord”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Lactose:

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 92 mg lactose.

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 89 mg lactose.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 178 mg lactose.

Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 164 mg lactose.

Allura red AC:

Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 0,034 mg allura red AC.

Sunset yellow:

Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 0,04 mg sunset yellow.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

5 mg: Gul, rund, ca. 7,0 mm i diameter, bikonveks, filmovertrukket tablet med ”5” præget på den ene side og ”R” præget på den anden side.

10 mg: Lyserød, rund, ca. 7,0 mm i diameter, bikonveks, filmovertrukket tablet med ”10” præget på den ene side og ”R” præget på den anden side.

20 mg: Lyserød, rund, ca. 9,0 mm i diameter, bikonveks, filmovertrukket tablet med ”20” præget på den ene side og ”R” præget på den anden side.

40 mg: Lyserød, oval, ca. 11,5 mm lang og 6,9 mm bred, bikonveks, filmovertrukket tablet med ”40” præget på den ene side og ”R” præget på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 **Behandling af hyperkolesterolæmi**

Voksne, unge og børn på 6 år og derover med primær hyperkolesterolæmi (type IIa inklusive heterozygot familiær hyperkolesterolæmi) eller kombineret dyslipidæmi (type IIb) som supplement til diæt, når responset på diæt og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger (f.eks. motion og vægtreduktion) er utilstrækkelige.

Voksne, unge og børn på 6 år og derover med homozygote familiær hyperkolesterolæmi som supplement til diæt og anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese), eller hvis sådanne behandlinger ikke er velegnede.

**Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser**

Forebyggelse af større kardiovaskulære hændelser hos patienter, som anslås at have en høj risiko for en første kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1), som supplement til korrektion af andre risikofaktorer.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Inden behandling bør patienten sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt, som bør fortsættes under behandlingen. Dosis bør individualiseres efter behandlingsmål og patientrespons i henhold til gældende retningslinjer.

**Behandling af hyperkolesterolæmi**

Den anbefalede startdosis er 5 mg eller 10 mg oralt én gang daglig hos patienter, som ikke tidligere har været i behandling med statin, og hos patienter, som skifter fra andre HMG-CoA-reduktasehæmmere. Valg af startdosis bør indeholde overvejelser om den enkelte patients individuelle kolesterolværdi og fremtidige risiko for hjerte-kar-sygdom, såvel som den mulige risiko for bivirkninger (se nedenfor). Om nødvendigt kan dosisjustering til næste dosisniveau foretages efter 4 uger (se pkt. 5.1). I lyset af den øgede rapportering af bivirkninger for en dosis på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8) skal en endelig titrering til maksimumdosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med svær hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (særligt ved familiær hyperkolesterolæmi), som ikke opnår det ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutineopfølgning vil blive udført (se pkt. 4.4). Der anbefales specialistovervågning, når doser på 40 mg påbegyndes.

**Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser**

I forsøget med reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser blev der brugt en daglig dosis på 20 mg (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Den pædiatriske population bør kun behandles af speciallæger.

Børn og unge i alderen 6-17 år (Tanner Stage <II-V)

**Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi**

Hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er den normale startdosis 5 mg daglig.

* Hos børn i alderen 6 til 9 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er det normale dosisinterval 5-10 mg oralt én gang daglig. Sikkerheden og virkningen af doser over 10 mg er ikke undersøgt i denne population.
* Hos børn i alderen 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er det normale dosisinterval 5-20 mg oralt én gang daglig. Sikkerheden og virkningen af doser over 20 mg er ikke undersøgt i denne population.

Titrering skal ske i henhold til pædiatriske patienters individuelle reaktion og tolerabilitet i henhold til anbefalingerne for behandling af børn (se pkt. 4.4). Børn og teenagere skal sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt før opstart af rosuvastatinbehandling. Denne diæt skal følges under rosuvastatinbehandlingen.

**Homozygot familiær hyperkolesterolæmi**

Til børn i alderen 6 til 17 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er den anbefalede maksimale dosis 20 mg én gang dagligt.

Der anbefales en startdosis på 5 til 10 mg én gang dagligt afhængig af alder, vægt og tidligere anvendelse af statiner. Titrering til den maksimale dosis på 20 mg én gang dagligt skal ske i forhold til de pædiatriske patienters individuelle reaktioner og tolerabilitet i henhold til anbefalingerne for behandling af børn (se pkt. 4.4). Børn og teenagere skal sættes på en standard kolesterolsænkende diæt før opstart af rosuvastatinbehandling. Denne diæt skal følges under rosuvastatinbehandlingen.

Der er begrænset erfaring med andre doser end 20 mg til denne population.

40 mg tabletten er ikke egnet til pædiatriske patienter.

Børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Rosuvastatin ”Accord” anbefales derfor ikke til børn under 6 år.

**Anvendelse hos ældre**

En startdosis på 5 mg anbefales til patienter >70 år (se pkt. 4.4). Ingen anden dosisjustering er nødvendig i relation til alder.

**Dosis hos patienter med nyreinsufficiens**

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Den anbefalede startdosis er 5 mg hos patienter med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance <60 ml/min.). Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nyreinsufficiens. Rosuvastatin ”Accord” er kontraindiceret i alle doser hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2).

**Dosis hos patienter med leverinsufficiens**

Hos patienter med en Child-Pugh-score på 7 eller derunder er der ikke set nogen øgning i den systemiske eksponering for rosuvastatin. Hos individer med en Child-Pugh-score på 8 og 9 er der dog set en øget systemisk eksponering (se pkt. 5.2). En evaluering af nyrefunktionen bør overvejes hos disse patienter (se pkt. 4.4). Der er ingen erfaring hos individer med en Child-Pugh-score på over 9. Rosuvastatin ”Accord” er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

**Race**

Der er observeret øget systemisk eksponering hos asiatiske patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Den anbefalede startdosis er 5 mg for patienter af asiatisk oprindelse. Doser på 40 mg er kontraindiceret til asiatiske patienter.

**Genetiske polymorfismer**

Der kendes specifikke typer genetiske polymorfismer, som kan føre til øget eksponering for rosuvastatin (se pkt. 5.2). Patienter, der vides at have sådanne særlige typer polymorfismer, anbefales en lavere daglig dosis Rosuvastatin ”Accord”.

**Doser til patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati**

Den anbefalede startdosis er 5 mg hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati (se pkt. 4.4).

Doser på 40 mg er kontraindiceret til visse af disse patienter (se pkt. 4.3).

**Samtidig behandling**

Rosuvastatin er et substrat af forskellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risikoen for myopati (herunder rhabdomyolyse) øges, når Rosuvastatin ”Accord” administreres samtidigt med visse lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af rosuvastatin på grund af interaktioner med disse transportproteiner (f.eks. ciclosporin og visse proteasehæmmere, herunder kombinationer af ritonavir og atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir; se pkt. 4.4 og 4.5). Når det er muligt, bør der gives alternative lægemidler, og om nødvendigt bør behandling med Rosuvastatin ”Accord” afbrydes midlertidigt. I tilfælde, hvor samtidig administration af disse lægemidler og Rosuvastatin ”Accord” ikke kan undgås, bør fordele og ulemper ved samtidig behandling samt dosisjustering af Rosuvastatin ”Accord” overvejes nøje (se pkt. 4.5).

Administration

Oral anvendelse.

Rosuvastatin ”Accord” kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af dagen med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

 Rosuvastatin ”Accord” er kontraindiceret:

* hos patienter med overfølsomhed over for rosuvastatin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* hos patienter med aktiv leversygdom, inklusive uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver serumtransaminasestigningsom overstiger 3 gange den øvre normale grænseværdi (ULN).
* hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min.).
* hos patienter med myopati.
* hos patienter, som samtidig får en kombination af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).
* hos patienter, som samtidig får ciclosporin.
* under graviditet og amning samt hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke benytter sikker antikonception.

Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorer kan være:

* moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance <60 ml/min.)
* hypothyroidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet set ved fibrat eller anden HMG-CoA-reduktasehæmmer
* alkoholmisbrug
* situationer, hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau
* asiatiske patienter
* samtidig anvendelse af fibrater

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Rosuvastatin ”Accord” bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest og hovedsageligt tubulær af oprindelse) hos patienter behandlet med højere rosuvastatindoser, især 40 mg, hvor det i de fleste tilfælde var forbigående eller periodisk tilbagevendende. Proteinuri har ikke vist sig at være tegn på akut eller progressiv nyresygdom (se pkt. 4.8). Ved brugen efter markedsføring er rapporteringshyppigheden af alvorlige nyrepåvirkninger højere for 40 mg dosen. En evaluering af nyrefunktionen bør overvejes ved rutineopfølgning af patienter behandlet med 40 mg.

Skeletmuskulaturpåvirkninger

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati og sjældent rhabdomyolyse, hos patienter behandlet med rosuvastatin uafhængigt af dosis, men især med doser > 20 mg. Meget sjældne tilfælde af rhabdomyolyse har været rapporteret ved anvendelse af ezetimibe i kombination med HMG-CoA-reduktasehæmmere. En farmakodynamisk interaktion kan ikke udelukkes (se pkt. 4.5), og der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse.

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er rapporteringshyppigheden for rhabdomyolyse i forbindelse med brugen af rosuvastatin efter markedsføring højere for 40 mg dosen.

*Kreatinkinasemåling*

Måling af kreatinkinase (CK) bør ikke foretages efter anstrengende motion eller ved tilstedeværelse af en anden mulig grund til CK-øgning, som kan påvirke resultatet. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baseline (>5xULN), bør en bekræftende test udføres inden for 5‑7 dage. Hvis denne test bekræfter en baseline-CK >5xULN, bør behandling ikke startes.

*Inden behandling*

Rosuvastatin bør som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere anvendes med forsigtighed hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorer kan være:

* nyreinsufficiens
* hypothyroidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet set ved fibrat eller anden HMG-CoA-reduktasehæmmer
* alkoholmisbrug
* alder >70 år
* situationer, hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2)
* samtidig anvendelse af fibrater

Hos disse patienter bør behandlingsrisikoen vægtes over for mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baseline (>5xULN), bør behandling ikke startes.

*Under behandling*

Patienterne bør instrueres i straks at melde tilbage ved uforklarlige muskelsmerter, muskelsvaghed eller kramper, specielt ved samtidigt ubehag eller feber. CK-værdierne bør måles hos disse patienter. Behandlingen bør seponeres, hvis CK-værdierne er markant forhøjede (>5xULN), eller ved svære muskelsymptomer med dagligt ubehag (også hvis CK-niveauerne er ≤5x ULN). Hvis symptomerne forsvinder, og CK-værdierne normaliseres, bør det overvejes at genopstarte behandlingen med Rosuvastatin ”Accord” eller en anden HMG-CoA-reduktasehæmmer ved laveste dosis med tæt monitorering. Rutinemæssig monitorering af CK-niveauerne hos asymptomatiske patienter er ikke påkrævet.

Der har været meget sjældne rapporter om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, herunder rosuvastatin. IMNM er klinisk kendetegnet ved proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, hvilket vedbliver på trods af seponeret statinbehandling.

I kliniske undersøgelser var der ikke tegn på øget påvirkning af skeletmuskulaturen hos det lille antal patienter, der fik Rosuvastatin ”Accord” og anden samtidig behandling. Dog er der set en stigning i incidensen af myositis og myopati hos patienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere sammen med fibrinsyrederivater, inklusive gemfibrozil, ciclosporin, nikotinsyre, azol-antifungalmidler, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati, når det gives sammen med nogle HMG-CoA-reduktasehæmmere. Derfor bør kombinationen af Rosuvastatin ”Accord” og gemfibrozil undgås. Fordelen ved yderligere ændring af lipidniveauerne ved kombineret brug af Rosuvastatin ”Accord” og fibrater eller niacin bør vægtes nøje mod den potentielle risiko ved disse kombinationer. Doser på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rosuvastatin ”Accord” må ikke administreres samtidig med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter seponering af behandling med fusidinsyre. Hos patienter, hvor anvendelse af systemisk fusidinsyre anses for nødvendigt, skal statinbehandlingen afbrydes under hele fusidinsyrebehandlingens varighed. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (herunder nogle dødsfald) hos patienter, som fik fusidinsyre og statiner samtidig (se pkt. 4.5). Patienterne skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer på muskelsvaghed, smerter eller ømhed. Statinbehandlingen kan genstartes 7 dage efter sidste dosis af fusidinsyre. Under særlige omstændigheder, hvor der er behov for forlænget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. til behandling af alvorlige infektioner, bør et behov for samtidig behandling med Rosuvastatin Accord og fusidinsyre kun overvejes fra sag til sag og under nøje overvågning af en læge.

Rosuvastatin ”Accord” bør ikke anvendes hos patienter med en akut, alvorlig tilstand, som tyder på myopati, eller ved prædisponering for udvikling af nyresvigt sekundært til rhabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotension, større kirurgiske indgreb, traume, alvorlige metaboliske, endokrine eller elektrolytforstyrrelser eller ukontrollerede kramper).

Leverpåvirkninger

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør Rosuvastatin ”Accord” anvendes med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol og/eller tidligere har haft leversygdom.

Der anbefales leverfunktionsmålinger før og 3 måneder efter behandlingsstart. Rosuvastatin ”Accord” bør seponeres eller dosis reduceres ved vedvarende serumtransaminaser større end 3 gange den øvre normalgrænseværdi. Efter markedsføring er rapporteringshyppigheden for alvorlige leverpåvirkninger (hovedsageligt i form af øgning af levertransaminaser) højere ved brug af 40 mg dosis.

Hos patienter med sekundær hyperkolesterolæmi forårsaget af hypothyroidisme eller nefrotisk syndrom bør den underliggende sygdom behandles, før behandling med Rosuvastatin ”Accord” startes.

Race

Farmakokinetiske studier viser en øget eksponering hos asiatiske patienter sammenlignet med kaukasiere (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)

Proteasehæmmere

Der er observeret øget systemisk eksponering for rosuvastatin hos patienter, der får rosuvastatin samtidigt med flere proteasehæmmere sammen med ritonavir. Både fordelen ved lipidsænkning ved brug af rosuvastatin til hiv-patienter, der får proteasehæmmere, og potentialet for øgede rosuvastatinkoncentrationer i plasma ved indledning og optitrering af rosuvastatindoser til patienter, som behandles med proteasehæmmere, bør tages i betragtning. Samtidig brug af visse proteasehæmmere anbefales ikke, medmindre Rosuvastatin ”Accord”-dosis justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger med rosuvasatin, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres nøje. Hvis der opstår symptomer på disse reaktioner, skal Rosuvastatin ”Accord” straks seponeres, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes.

Hvis patienten udvikler en alvorlig reaktion som f.eks. SJS eller DRESS i forbindelse med anvendelse af Rosuvastatin ”Accord”, må behandling med Rosuvastatin ”Accord” ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Lactoseintolerans

Rosuvastatin ”Accord” indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, Lapps lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke anvende denne medicin.

Interstitiel lungesygdom

Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredsstatus (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal statinbehandlingen afbrydes.

Diabetes mellitus

Der er tegn på, at statiner kan øge blodsukkeret og hos nogle patienter med høj risiko for udvikling af diabetes kan medføre en grad af hyperglykæmi, hvor egentlig diabetesbehandling er relevant. Denne risiko opvejes dog af statiners reduktion af den vaskulære risiko og bør derfor ikke være grund til seponering af statinbehandlingen. Risikopatienter (fasteglucose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

I JUPITER-studiet var den rapporterede totale frekvens af diabetes mellitus 2,8 % i rosuvastatingruppen og 2,3 % i placebogruppen, primært hos patienter med fasteglucose fra 5,6 til 6,9 mmol/l.

Pædiatrisk population

Vurdering af lineær vækst (højde), vægt, BMI (body mass index) og sekundære indikationer på seksuel modning ifølge Tanner Stage hos pædiatriske patienter i alderen 6-17 år, som tager rosuvastatin, er begrænset til en 2-årig periode. Efter 2 års forsøgsbehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 5.1).

I et klinisk forsøg, hvor børn og unge fik rosuvastatin i 52 uger, blev der hyppigere observeret stigninger i CK >10xULN og muskelsymptomer efter motion eller øget fysisk aktivitet end i kliniske forsøg med voksne (se pkt. 4.8).

Allergiske reaktioner med Sunset Yellow FCF Aluminum Lake og Allura Red

Rosuvastatin 40 mg filmovertrukne tabletter indeholder Sunset Yellow FCF Aluminum Lake og allura red, som kan forårsage allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på rosuvastatin

Transportproteinhæmmere: Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, herunder leveroptagelsestransporteren OATP1B1 og efflux-transporteren BCRP. Samtidig administration af Rosuvastatin ”Accord” og lægemidler, der er hæmmere af disse transportproteiner, kan medføre øgede rosuvastatinkoncentrationer i plasma og øget risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabel 1).

Ciclosporin: Ved samtidig behandling med Rosuvastatin ”Accord” og ciclosporin var rosuvastatins AUC-værdier i gennemsnit 7 gange højere end hos raske frivillige (se tabel 1). Rosuvastatin ”Accord” er kontraindiceret hos patienter, der samtidig behandles med ciclosporin (se pkt. 4.3). Samtidig administration påvirkede ikke ciclosporins plasmakoncentration.

Proteasehæmmere: Selvom den specifikke mekanisme for interaktionen er ukendt, kan samtidig anvendelse af proteasehæmmere øge eksponeringen for rosuvastatin kraftigt (se tabel 1). I et farmakokinetisk studie var samtidig administration af 10 mg rosuvastatin og et kombinationspræparat med to proteasehæmmere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) til raske frivillige forsøgspersoner associeret med en øgning af rosuvastatins AUC til ca. det tredobbelte, mens Cmax blev ca. 7 gange større. Samtidig brug af Rosuvastatin ”Accord” og visse proteasehæmmerkombinationer kan gives efter nøje overvejelse af dosisjusteringer af Rosuvastatin ”Accord” baseret på den forventede stigning i eksponering for rosuvastatin (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabel 1).

Gemfibrozil og andre lipidsænkende produkter: Samtidig brug af Rosuvastatin ”Accord” og gemfibrozil medførte en fordobling af rosuvastatins Cmax og AUC (se pkt. 4.4).

På baggrund af data fra specifikke interaktionsstudier forventes der ingen farmakokinetisk relevante interaktioner med fenofibrat, mens der kan indtræffe en farmakodynamisk interaktion. Gemfibrozil, fenofibrat, andre fibrater og lipidsænkende doser (> eller lig med 1 g/dag) af niacin (nikotinsyre) øger risikoen for myopati, når det gives sammen med HMG-CoA-reduktasehæmmere, sandsynligvis fordi de kan give myopati, når de gives alene. Doser på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af et fibrat (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse patienter bør også starte på 5 mg dosis.

Ezetimib: Samtidig anvendelse af 10 mg Rosuvastatin ”Accord” og 10 mg ezetimibe resulterede i en stigning på 1,2 gange i AUC for rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi (tabel 1). Ikke desto mindre kan en farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger, mellem Rosuvastatin ”Accord” og ezetimib ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Antacida: Samtidig dosering af rosuvastatin og en syreneutraliserende suspension af aluminium og magnesiumhydroxid medførte et fald i rosuvastatins plasmakoncentration med ca. 50 %. Dette blev mindsket, når antacida blev doseret 2 timer efter Rosuvastatin ”Accord”. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

Erythromycin: Samtidig anvendelse af rosuvastatin og erythromycin medførte et fald på 20 % i AUC(0-t) og et fald på 30 % i Cmax af rosuvastatin. Denne interaktion kan skyldes en øget tarmmotilitet forårsaget af erythromycin.

Cytochrom P450-enzymer: Resultater fra *in vitro-* og *in vivo-*studier viser, at rosuvastatin hverken inhiberer eller inducerer cytochrom P450-isoenzymer. Desuden fungerer rosuvastatin kun i ringe grad som substrat for disse isoenzymer. Der forventes derfor ingen interaktioner stammende fra cytochrom P450-medieret metabolisme. Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner mellem rosuvastatin og enten fluconazol (en hæmmer af CYP2C9 og CYP3A4) eller ketoconazol (en hæmmer af CYP2A6 og CYP3A4).

Ticagrelor: Ticagrelor kan påvirke den renale udskillelse af rosuvastatin og øge risikoen for akkumulering af rosuvastatin. Selvom den nøjagtige mekanisme ikke er kendt, førte samtidig brug af ticagrelor og rosuvastatin i nogle tilfælde til nedsat nyrefunktion, øget niveau af kreatinfosfokinase og rhabdomyolyse.

**Interaktioner, der kræver dosisjustering af rosuvastatin (se også tabel 1)**: I tilfælde, hvor det er nødvendigt at give Rosuvastatin ”Accord” samtidigt med andre lægemidler, der vides at øge eksponeringen for rosuvastatin, bør der foretages dosisjustering af Rosuvastatin ”Accord”. Start med en daglig dosis på 5 mg af Rosuvastatin ”Accord”, hvis den forventede stigning i eksponering (AUC) er ca. det dobbelte eller højere. Den maksimale daglige dosis af Rosuvastatin ”Accord” skal justeres, således at den forventede eksponering for rosuvastatin sandsynligvis ikke vil overstige eksponeringen fra en daglig dosis på 40 mg Rosuvastatin ”Accord” taget uden interagerende lægemidler, f.eks. en dosis på 20 mg Rosuvastatin ”Accord” sammen med gemfibrozil (en stigning på 1,9 gange) og en dosis på 10 mg Rosuvastatin ”Accord” sammen med kombinationen atazanavir/ritonavir (en stigning på 3,1 gange).

Hvis det observeres, at lægemidlet øger rosuvastatin AUC mindre end 2 gange, er det ikke nødvendigt at reducere startdosis, men der skal udvises forsigtighed, hvis dosis af Rosuvastatin ”Accord” øges til over 20 mg.

**Tabel 1. Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på eksponering for rosuvastatin (AUC, i faldende størrelsesorden) fra publicerede kliniske forsøg**

|  |
| --- |
| **Rosuvastatin AUC‑stigning på 2 gange eller stigning større end 2 gange** |
| **Interagerende lægemiddeldosisregime**  | **Rosuvastatindosisregime**  | **Ændring i rosuvastatins AUC\***  |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) én gang dagligt i 15 dage | 10 mg, enkeltdosis | 7,4 gange ↑ |
| Ciclosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder  | 10 mg OD, 10 dage  | 7,1 gange ↑ |
| Darolutamid 600 mg BID, 5 dage | 5 mg, enkeltdosis | 5,2 gange ↑ |
| Regorafenib 160 mg, én gang dagligt, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 3,8 gange ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dage  | 10 mg, enkeltdosis  | 3,1 gange ↑ |
| Velpatasvir 100 mg en gang dagligt  | 10 mg, enkeltdosis | 2,7 gange ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg en gang dagligt/ dasabuvir 400 mg to gange dagligt, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 2,6 gange ↑ |
| Teriflunomid | Ikke tilgængelig | 2,5 gange ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg en gang dagligt, 11 dage | 10 mg, enkeltdosis | 2,3 gange ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg en gang dagligt, 7 dage | 5 mg en gang dagligt i 7 dage | 2,2 gange ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dage  | 20 mg OD, 7 dage  | 2,1 gange ↑ |
| Capmatinib 400 mg BID | 10 mg, enkeltdosis | 2,1 gange ↑ |
| Clopidogrel 300 mg startdosis efterfulgt af 75 mg efter 24 timer | 20 mg, enkeltdosis | 2 gange ↑ |
| Fostamatinib 100 mg to gange dagligt | 20 mg, enkeltdosis | 2,0 gange ↑ |
| Febuxostat 120 mg OD | 10 mg, enkeltdosis | 1,9 gange ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dage  | 80 mg, enkeltdosis  | 1,9 gange ↑ |
| **Mindre end 2 gange stigning i rosuvastatin AUC**  |
| **Interagerende lægemiddeldosisregime** | **Rosuvastatindosisregime** | **Ændring i rosuvastatin AUC\*** |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dage | 10 mg, enkeltdosis  | 1,6 gange ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dage  | 10 mg OD, 7 dage  | 1,5 gange ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dage  | 10 mg, enkeltdosis | 1,4 gange ↑ |
| Dronedaron 400 mg BID  | Ikke tilgængelig  | 1,4 gange ↑ |
| Itraconazol 200 mg OD, 5 dage  | 10 mg, enkeltdosis  | 1,4 gange ↑  |
| Ezetimibe 10 mg OD, 14 dage  | 10 mg OD, 14 dage  | 1,2 gange ↑\*\*  |
| **Fald i rosuvastatin AUC** |
| **Interagerende lægemiddeldosisregime** | **Rosuvastatindosisregime** | **Ændring i rosuvastatin AUC\*** |
| Erythromycin 500 mg QID, 7 dage  | 80 mg, enkeltdosis  | 20 % ↓  |
| Baicalin 50 mg TID, 14 dage  | 20 mg, enkeltdosis  | 47 % ↓ |
| \*Data anført som x ganges ændring repræsenterer et simpelt forhold mellem samtidig administration og rosuvastatin alene. Data anført som % ændring repræsenterer % forskel i forhold til rosuvastatin alene. En stigning er anført som ”↑”, ingen ændring som ”↔”, et fald som ”↓”. \*\*Der er udført flere interaktionsstudier med forskellige rosuvastatindoser; tabellen viser det mest signifikante forhold AUC = areal under kurven; OD = en gang daglig; BID = to gange daglig; TID = tre gange daglig; QID = fire gange daglig |

Følgende lægemidler/kombinationer havde ingen klinisk signifikant effekt på rosuvastatins AUC‑ratio ved samtidig administration: Aleglitazar 0,3 mg 7 dages dosering; Fenofibrat 67 mg 7 dages TID dosering; Fluconazol 200 mg 11 dages dosering én gang dagligt; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dages dosering to gange dagligt; Ketoconazol 200 mg 7 dages BID dosering; Rifampin 450 mg 7 dages dosering én gang dagligt; Silymarin 140 mg 5 dages dosering tre gang dagligt.

Virkning af rosuvastatin på samtidigt administrerede lægemidler

Vitamin K-antagonister: Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan initiering af behandling eller optitrering af dosis af Rosuvastatin ”Accord” hos patienter, som samtidig behandles med vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin eller andre coumarin-antikoagulantia), resultere i en stigning i International Normalised Ratio (INR). Seponering eller nedtitrering af Rosuvastatin ”Accord” kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer bør passende monitorering af INR foranstaltes.

Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling: Samtidig anvendelse af rosuvastatin og et peroralt antikonceptivum medførte en stigning i ethinylestradiols og norgestrels AUC på henholdsvis 26 % og 34%. Disse øgede plasmaniveauer bør tages i betragtning, når dosis af peroralt antikonceptivum fastsættes. Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra personer, som har taget rosuvastatin og hormonsubstitutionsbehandling samtidig, en lignende effekt kan derfor ikke udelukkes. Dog har kombinationen været udbredt hos kvinder i de kliniske undersøgelser og var her veltolereret.

Andre lægemidler:

Digoxin: På baggrund af data fra specifikke interaktionsstudier forventes der ingen klinisk relevante interaktioner med digoxin.

Fusidinsyre: Der er ikke udført interaktionsstudier med rosuvastatin og fusidinsyre. Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være forhøjet ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre med statiner. Mekanismen i denne interaktion (uanset om det er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge) er endnu ikke kendt. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (herunder nogle dødsfald) hos patienter, som fik denne kombination.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med rosuvastatin afbrydes under hele fusidinsyrebehandlingens varighed. **Se også pkt. 4.4.**

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne. Omfanget af interaktioner i den pædiatriske population er ikke kendt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Rosuvastatin ”Accord” er kontraindiceret ved graviditet og amning.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende passende antikonception.

Da kolesterol og andre produkter fra kolesterolbiosyntesen er essentielle for fosterets udvikling, er den potentielle risiko ved hæmning af HMG-CoA-reduktase større end fordelene ved behandling under graviditet. Dyrestudier giver begrænset bevis på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis en patient bliver gravid under anvendelse af dette produkt, skal behandlingen seponeres med det samme.

Rosuvastatin udskilles i mælken hos rotter. Der foreligger ingen data vedrørende udskillelse i mælken hos mennesker (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af rosuvastatins virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Baseret på dets farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at rosuvastatin påvirker denne evne. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør der tages hensyn til, at der kan forekomme svimmelhed under behandling.

**4.8 Bivirkninger**

 De bivirkninger, der er observeret med Rosuvastatin ”Accord”, er generelt milde og forbigående. I kontrollerede kliniske undersøgelser måtte færre end 4 % af de patienter, som fik rosuvastatin, udgå af undersøgelserne på grund af bivirkninger.

Bivirkningstabel

Følgende tabel, som er baseret på data fra kliniske studier og omfattende erfaring opnået efter markedsføring, viser bivirkningsprofilen for rosuvastatin. De nedenfor angivne bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse.

**Tabel 2. Bivirkninger baseret på data fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring**

| **Systemorgan-klasse**  | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)**  | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem*  |  |  | Trombocyto-peni  |   |   |
| *Immunsystemet*  |  |  | Overfølsomheds­reaktioner, inkl. angioødem  |   |   |
| *Det endokrine system*  | Diabetes mellitus1  |  |  |   |   |
| *Psykiske forstyrrelser*  |  |  |  |   | Depression  |
| *Nervesystemet*  | Hovedpine, svimmel-hed  |  |  | Polyneuro-pati, hukommelses­tab  | Perifer neuropati, søvnforstyr­relser (inkl. insomni og mareridt), myasthenia gravis |
| *Øjne* |  |  |  |  | Okulær myasteni |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  |   |   |   |   | Hoste, dyspnø  |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Obstipation, kvalme, mavesmer-ter  |   | Pancreatitis  |   | Diarré  |
| *Lever og galdeveje*  |   |   | Forhøjede levertransami-naser  | Gulsot, hepatitis  |   |
| *Hud og subkutane væv*  |   | Pruritus, udslæt, urticaria  |   |   | Stevens‑Johnsons syndromLægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv*  | Myalgi  |  | Myopati (inkl. myositis), Rhabdomyoly-se, Lupuslignende syndrom, Fiber sprængning | Artralgi | Senelidelser, der undertiden kompliceres af senesprængning.Immunmedieret nekrotiserende myopati |
| *Nyrer og urinveje*  |   |   |   | Hæmaturi  |   |
| *Det reproduktive system og mammae*  |   |   |   | Gynæko-masti  |   |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | Asteni  |   |   |   | Ødem  |
|  1Frekvensen vil afhænge af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjelse af triglycerider, hypertension i anamnesen). |

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er der tendens til, at bivirkningshyppigheden er dosisafhængig.

**Nyrepåvirkninger:** Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest og hovedsageligt tubulær af oprindelse) hos patienter behandlet med rosuvastatin. Skift i urinprotein fra ingen eller spor til ++ eller mere på et tidspunkt under behandling med 10 og 20 mg sås hos <1 % af patienterne og hos ca. 3 % af patienterne med 40 mg. En mindre stigning i skift fra ingen eller spor til + blev observeret med dosis på 20 mg. I de fleste tilfælde reduceres eller forsvinder proteinuri spontant ved fortsat behandling. Gennemgang af data fra kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring har til dato ikke vist kausal sammenhæng mellem proteinuri og akut eller progressiv nyresygdom.

Hæmaturi er observeret hos patienter behandlet med rosuvastatin, og kliniske forsøgsdata viser, at forekomsten er lav.

**Skeletmuskulaturpåvirkninger:** Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati (inkl. myositis) og sjældent rhabdomyolyse, hos patienter med og uden akut nyresvigt, hos individer behandlet med rosuvastatin, uafhængigt af dosis, men især med doser > 20 mg.

Hos patienter behandlet med rosuvastatin er der set en dosisafhængig øgning i CK-niveauer; de fleste tilfælde var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-niveauerne er forhøjede (>5xULN), bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

**Leverpåvirkninger:** Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er der hos et lille antal patienter behandlet med rosuvastatin set en dosisrelateret stigning i transaminaser; de fleste tilfælde var milde, asymptomatiske og forbigående.

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

* Seksuel dysfunktion
* Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.4).

Rapporteringshyppigheden for rhabdomyolyse, alvorlige nyrepåvirkninger og alvorlige leverpåvirkninger (hovedsageligt i form af øgning i levertransaminaser) er højere ved brug af 40 mg dosis.

Pædiatrisk population

Kreatinkinase over >10xULN og muskelsymptomer efter motion eller øget fysisk aktivitet blev observeret hyppigere i et 52‑ugers klinisk forsøg med børn og unge end hos voksne (se pkt. 4.4). I andre henseender var sikkerhedsprofilen for rosuvastatin den samme hos børn og unge som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der findes ingen særlig behandling ved overdosering. I tilfælde af overdosering bør patienten behandles symptomatisk og de nødvendige understøttende behandlinger initieres. Leverfunktion og CK-værdier bør monitoreres. Det er usandsynligt, at hæmodialyse har en gavnlig virkning.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA-reduktasehæmmere. ATC-kode: C10A A07.

 Virkningsmekanisme

Rosuvastatin er en selektiv og kompetitiv hæmmer af HMG‑CoA-reduktase, det hastighedsbegrænsende enzym, som omdanner 3‑hydroxy‑3‑methylglutaryl coenzym A til mevalonat, et forstadie til kolesterol. Rosuvastatins primære virkningssted er leveren, målorganet for kolesterolsænkning.

Rosuvastatin øger antallet af lever-LDL-receptorer på celleoverfladen og fremmer dermed optagelse og katabolisering af LDL, og det hæmmer syntesen af VLDL i leveren, hvorved det totale antal VLDL- og LDL-partikler reduceres.

Farmakodynamisk virkning

Rosuvastatin reducerer forhøjet LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglycerider og øger HDL-kolesterol. Det sænker også ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG og øger ApoA-I (se tabel 3). Rosuvastatin sænker også forholdene LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C og nonHDL-C/HDL-C samt ApoB/ApoA-I.

**Tabel 3 Dosisrespons hos patienter med primær hyperkolesterolæmi (type IIa og IIb) (justeret gennemsnitsændring fra baseline i procent)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis** | **Antal** | **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 opnås inden for 1 uge efter behandlingens start, og 90 % af maksimumrespons opnås på 2 uger.

Maksimumrespons opnås normalt på 4 uger og opretholdes derefter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rosuvastatin er effektiv hos voksne med hyperkolesterolæmi med eller uden hypertriglyceridæmi, uafhængigt af race, køn og alder samt i specielle grupper som f.eks. diabetikere eller patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

Puljede fase III-data har vist, at rosuvastatin er effektiv til behandling af størstedelen af patienter med type IIa- og IIb-hyperkolesterolæmi (gennemsnitsbaseline LDL-C ca. 4,8 mmol/l) til anerkendte European Atherosclerosis Society-guidelinemål (EAS; 1998); ca. 80 % af de patienter, som blev behandlet med 10 mg, nåede EAS-målet for LDL-C-niveauer (<3 mmol/l).

I en stor undersøgelse af patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi fik 435 individer rosuvastatin fra 20 mg til 80 mg i et force-titreringsdesign. Samtlige doser viste en gavnlig virkning på lipidparametre og behandlingsmål. Efter titrering til en daglig dosis på 40 mg (12 ugers behandling) var LDL-C reduceret med 53 %. Treogtredive procent (33 %) af patienterne nåede EAS-guidelinemålene for LDL-C-niveauer (<3 mmol/l).

I et åbent force-titreringsforsøg blev 42 patienter (herunder 8 pædiatriske patienter) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi evalueret for deres respons på rosuvastatin 20‑40 mg. I den samlede population var middel-LDL‑C-reduktionen på 22 %.

I kliniske undersøgelser med et begrænset antal patienter har rosuvastatin vist en additiv effekt i sænkning af triglycerider ved kombination med fenofibrat og i øgning af HDL‑C-niveauer i kombination med niacin (se pkt. 4.4).

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenterforsøg (METEOR) blev 984 patienter mellem 45 og 70 år og med lav risiko for koronar hjertesygdom (defineret som Framingham-risiko <10 % over 10 år) med et gennemsnitligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk aterosklerose (påvist ved Carotid Intima Media Thickness), randomiseret til 40 mg rosuvastatin en gang daglig eller placebo i 2 år. Sammenlignet med placebo nedsatte rosuvastatin signifikant hastigheden af progressionen af den maksimale CIMT for de 12 carotide arteriesegmenter med -0,0145 mm/år [95 % konfidensinterval -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Ændringen fra baseline var -0,0014 mm/år (-0,12 %/år (ikke signifikant)) for rosuvastatin sammenlignet med en progression på +0,0131 mm/år (1,12 %/år (p<0,0001)) for placebo. Der er endnu ikke påvist en direkte korrelation mellem nedsættelse af CIMT og reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser.

Den population, som blev undersøgt i METEOR, er i lavrisikogruppen for koronar hjertesygdom og repræsenterer ikke målpopulationen for rosuvastatin 40 mg. En dosis på 40 mg bør kun ordineres til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (se pkt. 4.2).

I JUPITER-forsøget (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) blev effekten af rosuvastatin på forekomsten af større aterosklerotiske kardiovaskulære hændelser vurderet hos 17.802 mænd (>50 år) og kvinder (>60 år).

Studiets deltagere blev randomiseret til placebo (n=8901) eller rosuvastatin 20 mg en gang daglig, og de blev fulgt i gennemsnitligt 2 år.

Koncentrationen af LDL-kolesterol blev reduceret med 45 % (p<0,001) i rosuvastatingruppen sammenlignet med placebogruppen.

I en post hoc-analyse af en undergruppe af forsøgspersoner med høj risiko med en Framingham-risikoscore ved baseline på >20 % (1558 forsøgspersoner) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, apopleksi og myokardieinfarkt (p=0,028) ved rosuvastatinbehandling i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion i hændelseshyppigheden pr. 1000 patientår var 8,8. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (p=0,193). I en post hoc-analyse af en undergruppe af højrisikoforsøgspersoner (i alt 9302 forsøgspersoner) med en SCORE-risikoscore ved baseline på 5 % (ekstrapoleret for at inkludere forsøgspersoner over 65 år) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, apopleksi og myokardieinfarkt (p=0,0003) ved rosuvastatinbehandling i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion i hændelseshyppigheden var 5,1 pr. 1000 patientår. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (p=0,076).

I JUPITER-studiet ophørte 6,6 % af rosuvastatin- og 6,2 % af placeboforsøgspersonerne med at bruge forsøgsmedicinen på grund af en uønsket hændelse. De mest almindelige uønskede hændelser, der førte til seponering af behandlingen, var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), mavesmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og udslæt (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De mest almindelige uønskede hændelser, der forekom med samme eller højere hyppighed end ved placebobehandling, var urinvejsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), rygsmerter (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) og myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pædiatrisk population

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie (n=176, 97 drenge og 79 piger) efterfulgt af en 40-ugers (n=173, 96 drenge og 77 piger), open-label dosistitreringsfase for rosuvastatin fik patienter i alderen 10-17 år (Tanner stage II-V, piger mindst ét år efter menarche) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo daglig i 12 uger, hvorefter alle fik rosuvastatin daglig i 40 uger. Ved inklusionen i forsøget var ca. 30 % af patienterne 10-13 år, og ca. 17 %, 18 %, 40 % og 25 % var henholdsvis på Tanner Stage II, III, IV og V.

LDL-C var reduceret med 38,3 %, 44,6 % og 50,0 % ved henholdsvis rosuvastatin 5, 10 og 20 mg sammenlignet med 0,7 % ved placebo.

Efter den 40-ugers open-label-titrering til måldosis ved doser på op til maksimalt 20 mg én gang daglig havde 70 ud af 173 patients (40,5 %) opnået LDL-C-målet på under 2,8 mmol/l.

Efter 52 ugers forsøgsbehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 4.4). Dette studie (n=176) egnede sig ikke til sammenligning af sjældne lægemiddelbivirkninger.

Rosuvastatin blev også undersøgt hos 198 børn i alderen 6-17 år (88 drenge og 110 piger, Tanner Stage <II-V) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i et 2-årigt studie med åben behandling og titrering til måldosis. Startdosis til alle patienter var 5 mg rosuvastatin en gang daglig. Patienter i alderen 6 til 9 år (n=64) kunne titreres til en maksimal dosis på 10 mg én gang daglig, og patienter i alderen 10 til 17 år (n=134) til en maksimal dosis på 20 mg én gang daglig.

Efter 24 måneders behandling med rosuvastatin var den gennemsnitlige, procentvise reduktion i LDL-C i forhold til baseline -43 % (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). For hver aldersgruppe var den gennemsnitlige, procentvise reduktion LDL-C-baselineværdierne -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 aldersgrupperne 6 til <10, 10 til <14 og 14 til <18 år.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg medførte også statistisk signifikante gennemsnitlige ændringer i forhold til baseline, hvad angik følgende sekundære lipid- og lipoproteinvariabler: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL‑C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Disse ændringer var alle i retning af forbedret lipidrespons og blev fastholdt over 2 år.

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på vækst, vægt, BMI eller seksuel modning efter 24 måneders behandling (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret, overkrydsnings- og multicenterstudie med 20 mg én gang dagligt *versus* placebo hos 14 børn og unge (i alderen fra 6 til 17 år) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Studiet omfattede en 4-ugers kostkontrolleret optrapningsfase, hvor patienterne blev behandlet med rosuvastatin 10 mg, en overkrydsningsfase, der bestod af en behandlingsperiode på 6 uger med rosuvastatin 20 mg med en forudgående eller efterfølgende 6-ugers behandlingsperiode med placebo, og en 12-ugers vedligeholdelsesfase, hvor alle patienter blev behandlet med rosuvastatin 20 mg. De patienter, som var i ezetimib- eller aferesebehandling ved studiets start, fortsatte denne behandling under hele studiet.

Der blev observeret en statistisk signifikant (p=0,005) reduktion i LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl eller 2,2 mmol/l) efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg *versus* placebo. Der blev observeret statistisk signifikante reduktioner i Total-C (20,1 %, p=0,003), nonHDL-C (22,9 %, p=0,003) og ApoB (17,1 %, p=0,024). Der blev også set reduktioner i TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C og ApoB/ApoA-1 efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg *versus* placebo. Reduktionen i LDL-C efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg efter 6 ugers behandling med placebo blev opretholdt igennem 12 ugers kontinuerlig behandling. Én patient oplevede en yderligere reduktion i LDL‑C (8,0 %), Total‑C (6,7 %) og non‑HDL‑C (7,4 %) efter 6 ugers behandling med 40 mg efter optitrering.

I en forlænget open-label behandling hos 9 af disse patienter med 20 mg rosuvastatin i op til 90 uger blev LDL‑C‑reduktionen opretholdt i intervallet ‑12,1 % til ‑21,3 %.

Hos de 7 evaluerbare børn og unge patienter (i alderen fra 8 til 17 år) fra det åbne studie med tvunget titrering med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (se ovenfor), var den procentvise reduktion i LDL-C (21,0 %), Total-C (19,2 %) og non-HDL-C (21,0 %) fra *baseline* efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg konsistent med det, der blev observeret i det nævnte studie med børn og unge med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder rosuvastatin, i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi, primært kombineret (blandet) dyslipidæmi og til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Maksimale plasmakoncentrationer af rosuvastatin opnås ca. 5 timer efter peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er omkring 20 %.

Fordeling

Rosuvastatin optages hovedsageligt af leveren, det primære organ for kolesterolsyntese og LDL-C-clearance. Rosuvastatins fordelingsvolumen er ca. 134 l. Rosuvastatin er bundet ca. 90 % til plasmaproteiner, hovedsageligt til albumin.

Biotransformation

Rosuvastatin undergår begrænset metabolisering (ca. 10 %). *In vitro-*metabolismeundersøgelser med humane hepatocytter indikerer, at rosuvastatin er et ringe substrat for cytochrom P450-baseret metabolisme. Det var fortrinsvis CYP2C9-isoenzymet, som var involveret, og 2C19, 3A4 og 2D6 i mindre grad. De identificerede hovedmetabolitter er N-desmethyl- og lactonmetabolitterne. N-desmethyl-metabolitten er ca. halvt så aktiv som rosuvastatin, hvorimod lactonformen betragtes som klinisk inaktiv. Rosuvastatin tegner sig for mere end 90 % af den cirkulerende HMG-CoA-reduktasehæmmeraktivitet.

Elimination

Ca. 90 % af rosuvastatindosis udskilles uomdannet i fæces (bestående af absorberet og uabsorberet aktivstof), og den resterende del udskilles i urinen. Ca. 5 % udskilles uomdannet i urinen.

Plasmaeliminationshalveringstiden er ca. 19 timer. Eliminationshalveringstiden stiger ikke ved højere doser. Den geometriske middelplasmaclearance er ca. 50 liter/time (variationskoefficient 21,7 %). Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere involverer rosuvastatins leveroptagelse membrantransporteren OATP-C. Denne transporter er vigtig for rosuvastatin leverelimination.

Linearitet

Rosuvastatins systemiske eksponering stiger proportionalt med dosis. Der ses ingen ændringer i farmakokinetiske parametre efter gentagne daglige doser.

**Særlige populationer:**

**Alder og køn:** Alder og køn har ingen klinisk relevant effekt på rosuvastatins farmakokinetik hos voksne. Eksponering hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi synes at være den samme eller lavere end hos voksne patienter med dyslipidæmi (se ”Pædiatrisk population” nedenfor).

**Race:** Farmakokinetiske studier viser en ca. fordoblet stigning i median AUC og Cmax hos asiatiske patienter (japanere, kinesere, vietnamesere og koreanere) sammenlignet med kaukasiere; asiatiske indere viser en ca. 1,3 gange stigning i median AUC og Cmax. En farmakokinetisk populationsanalyse viste ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk forskel mellem kaukasiere og sorte grupper.

**Nyreinsufficiens:** I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nyreinsufficiens havde mild til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatins eller N-desmethyl-metabolittens plasmakoncentration. Hos individer med svær nyreinsufficiens (CrCl <30 ml/min.) sås en 3-foldig stigning i plasmakoncentrationen og en 9-foldig stigning i N-desmethyl-metabolitkoncentrationen sammenlignet med raske frivillige. Rosuvastatins steady state-plasmakoncentration hos patienter i hæmodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med raske frivillige.

**Leverinsufficiens:** I en undersøgelse hos individer med varierende grad af leverinsufficiens sås intet tegn på en øget eksponering for rosuvastatin hos individer med en Child-Pugh-score på 7 eller derunder. Dog viste to individer med en Child-Pugh-score på 8 og 9 en stigning i systemisk eksponering, som var mindst fordoblet sammenlignet med individer med lavere Child-Pugh-score. Der er ingen erfaring hos individer med en Child-Pugh-score på over 9.

**Genetiske polymorfismer:** Fordeling af HMG-CoA-reduktasehæmmere, inkl. rosuvastatin, involverer OATP1B1- og BCRP-transportproteiner. Hos patienter med SLCO1B1 (OATP1B1)- og/eller ABCG2 (BCRP)-genetiske polymorfismer er der risiko for forhøjet rosuvastatineksponering. Individuelle polymorfismer af SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er forbundet med en højere rosuvastatineksponering (AUC) sammenlignet med SLCO1B1 c.521TT- eller ABCG2 c.421CC-genotyperne. Denne specifikke genotypning er ikke fastslået i klinisk praksis, men det anbefales, at patienter, der vides at have disse typer polymorfismer, behandles med en lavere daglig dosis Rosuvastatin ”Accord”.

Pædiatrisk population

To farmakokinetiske studier med rosuvastatin (givet som tabletter) hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år eller 6-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (i alt 214 patienter) viste, at eksponeringen hos pædiatriske patienter tilsyneladende er sammenlignelig med eller lavere end eksponeringen hos voksne patienter. Rosuvastatineksponeringen var forudsigelig med hensyn til dosis og tid over en 2‑årig periode.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske sikkerhedsdata viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Specifikke tests for påvirkning af hERG er ikke blevet undersøgt. Bivirkninger, som ikke blev set i kliniske studier, men er set hos dyr ved eksponeringsniveauer lignende kliniske eksponeringsniveauer, var følgende: I toksicitetsstudier efter gentagne doser blev der observeret histopatologiske leverforandringer, som sandsynligvis skyldes den farmakologiske virkning af rosuvastatin, hos mus og rotter og i mindre grad hos hunde med påvirkning af galdeblæren, men ikke hos aber. Derudover blev der, ved højere doser, observeret testikeltoksicitet hos aber og hunde. Reproduktionstoksicitet var evident hos rotter ved maternelt toksiske doser, hvor systemiske eksponeringer var adskillige gange højere end det terapeutiske eksponeringsniveau med reducerede kuldstørrelser, kuldvægt og overlevelse af ungerne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kernetablet

Lactose, vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Magnesiumoxid, let

Magnesiumstearat (E470b)

Crospovidon Type A(E1202)

Filmovertræk

5 mg:

Hypromellose (E464)

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Jernoxid, gult (E172)

10 mg og 20 mg:

Hypromellose (E464)

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Jernoxid, rødt (E172)

Quinolingult aluminum lake (E104)

Brilliant blue FCF aluminum lake (E133)

40 mg:

Hypromellose (E464)

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Sunset yellow FCF aluminum lake (E110)

Allura red AC aluminum lake (E129)

Brilliant blue FCF aluminum lake (E133)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Glas: Holdbarhed efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Tabletterne er pakket i Alu-Alu-blister & HDPE-beholdere (hvide uigennemsigtige HDPE-beholdere med hvid uigennemsigtig PP-lukning og hvid uigennemsigtig tørremiddelbeholder med blåt tryk).

Pakningsstørrelser:

5 mg: Blisterpakning: 7, 28, 30, 60, 84, 90 eller 98 tabletter i blister.

 HDPE-beholder: 30 eller 500 (hospitalspakning) tabletter

10 mg: Blisterpakning: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.

 HDPE-beholder: 30 eller 500 (hospitalspakning) tabletter

20 mg: Blisterpakning: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.

 HDPE-beholder: 30 eller 500 (hospitalspakning) tabletter

40 mg: Blisterpakning: 7, 28, 30, 60, 90, 98 eller 100 tabletter i blister.

 HDPE-beholder: 500 (hospitalspakning) tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 54419

10 mg: 54420

20 mg: 54421

40 mg: 54422

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. september 2023