

18. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rosuvastatin "Krka d.d.", filmovertrukne tabletter**

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

30094

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rosuvastatin "Krka d.d."

**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 15 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 20,0 mg lactose.

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 40,0 mg lactose.

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 60,0 mg lactose.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 80,0 mg lactose.

Hver 30 mg filmovertrukket tablet indeholder 120,0 mg lactose.

Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 160,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Rødbrune, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med nummer 5 på den ene side af tabletten (diameter: 6 mm).

10 mg

Gulbrune, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med nummer 10 på den ene side af tabletten (diameter: 8 mm).

15 mg

Lyserøde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med nummer 15 på den ene side af tabletten (diameter: 9 mm).

20 mg

Hvide eller næsten hvide, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med nummer 20 på den ene side af tabletten (diameter: 10 mm).

30 mg

Hvide eller næsten hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter, mærket med nummer 30 på den ene side af tabletten (dimensioner: 15×8 mm).

40 mg

Gulbrune, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter, mærket med nummer 40 på den ene side af tabletten (dimensioner: 16×9 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hyperkolesterolæmi

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

Voksne, unge og børn på 6 år og derover med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, som et 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 et supplement til korrektion af andre risikofaktorer.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Inden start af behandling bør patienten sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, som bør fortsættes under behandlingen. Dosis bør individualiseres efter behandlingsmål og patientrespons, i henhold til gældende guidelines.

Rosuvastatin "Krka d.d." kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden mad.

Ikke alle tablettyper af Rosuvastatin "Krka d.d." er nødvendigvis tilgængelige.

Behandling af hyperkolesterolæmi

Den anbefalede startdosis er 5 eller 10 mg oralt en gang daglig, både hos patienter, som ikke tidligere har været i behandling med statiner eller patienter, som skifter fra andre HMG-CoA-reduktase-hæmmere. Valg af startdosis bør medtage overvejelser om den enkelte patients kolesteroltal og fremtidige risiko for hjertekarsygdom, såvel som den mulige risiko for bivirkninger (se nedenfor). Om nødvendigt, kan dosisjustering til næste dosisniveau foretages efter 4 uger (se pkt. 5.1).

På baggrund af den øgede rapportering af bivirkninger for dosis på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8), skal titrering til 30 mg eller til den maksimale dosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med svær hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt familiær hyperkolesterolæmi), som ikke opnår de ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutineopfølgning vil blive udført (se pkt. 4.4).

Der anbefales specialistovervågning, når doser på 30 mg og 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 specialister.

*Børn og unge i alderen 6 til 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 en gang daglig. Sikkerhed og effekt 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 en gang daglig. Sikkerhed og effekt af doser over 20 mg er ikke undersøgt i denne population.

Titrering skal ske i henhold til pædiatriske patienters individuelle respons og tolerabilitet og i henhold til anbefalingerne for behandling af børn (se pkt. 4.4). Børn og unge skal sættes på en standard kolesterolsænkende diæt 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 en gang daglig.

Der anbefales en startdosis på 5 til 10 mg en gang daglig afhængig af alder, vægt og tidligere anvendelse af statiner. Titrering til den maksimale dosis på 20 mg en gang daglig 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.

Tabletter på 30 mg og 40 mg er ikke egnet til pædiatriske patienter.

*Børn under 6 år*

Sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke undersøgt. Derfor anbefales Rosuvastatin "Krka d.d." 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.

Anbefalet startdosis er 5 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance <60 ml/min). Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Rosuvastatin "Krka d.d." er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens i alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

Dosis hos patienter med leverinsufficiens

Hos patienter med Child-Pugh-score på 7 eller derunder er der ikke set en øgning i systemisk eksponering af rosuvastatin. Hos individer med 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 Child-Pugh-score over 9. Rosuvastatin "Krka d.d." er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

Race

Øget systemisk eksponering er observeret hos asiatiske personer (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalet startdosis er 5 mg for patienter af asiatisk oprindelse. Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret til disse patienter.

Genetiske polymorfismer

Specifikke typer af genetiske polymorfismer er kendt for at kunne føre til øget rosuvastatin eksponering (se pkt. 5.2). Der anbefales en lavere daglig dosis af rosuvastatin til patienter, der er kendt for at have disse specifikke typer af polymorfismer.

Dosis til patienter med prædisponerende faktorer for myopati

Anbefalet startdosis er 5 mg til patienter med prædisponerende faktorer for myopati (se pkt. 4.4).

Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret hos nogle af disse patienter (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

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

**Administration**

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Rosuvastatin "Krka d.d." er kontraindiceret:

* til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* til patienter med aktiv leversygdom inklusive uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver transaminasestigning, som 3 gange overstiger den øvre normale grænseværdi (ULN)
* til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min)
* til patienter med myopati
* samtidig kombination af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).
* til patienter, der samtidig får ciclosporin
* under graviditet og amning samt hos kvinder i den fødedygtige alder, som ikke benytter sikker antikonception

Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret til patienter med prædisponerende faktorer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorer kan være:

* moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <60 ml/min)
* hypothyroidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet som følge af en anden HMG-CoA reduktasehæmmer eller fibrat.
* alkoholmisbrug
* situationer, hvor der kan forekomme øgede plasmaniveauer
* asiatiske patienter
* samtidig anvendelse af fibrater

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrepåvirkninger

Proteinuri, påvist ved sticktest og hovedsagelig tubulær af oprindelse er observeret hos patienter behandlet med høje doser af rosuvastatin, specielt 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). Hyppigheden for rapportering af alvorlige nyrepåvirkninger efter markedsføring er højere for 40 mg. Evaluering af nyrefunktion bør overvejes ved rutineopfølgning af patienter behandlet med 30 mg og 40 mg.

Påvirkninger af skeletmuskulaturen

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati, og sjældent, rhabdomyolyse, hos patienter behandlet med rosuvastatin for alle doser, men specielt med doser >20 mg. Meget sjældne tilfælde af rhabdomyolyse har været rapporteret ved anvendelse af ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktasehæmmere. En farmakodynamisk interaktion kan ikke udelukkes (se pkt. 4.5), og der skal udvises forsigtighed når de anvendes samtidig. Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er hyppigheden for rapportering af rhabdomyolyse i forbindelse med brugen af rosuvastatin efter markedsføring højere for 40 mg.

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

Kreatininkinasemåling

Måling af kreatininkinase (CK) bør ikke foretages efter anstrengende motion eller hvis der er anden mulig grund til CK-øgning, som kan påvirke resultatet. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baselinie (>5xULN) bør en bekræftende test udføres indenfor 5-7 dage. Hvis denne test bekræfter en baselinie CK >5xULN bør behandlingen ikke startes.

Inden behandling

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

* nedsat nyrefunktion
* hypothyroidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet som følge af en anden HMG-CoA reduktasehæmmer eller fibrat.
* alkoholmisbrug
* alder >70 år
* situationer, hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2)
* samtidig behandling med fibrater

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

Under behandling

Patienter bør instrueres i straks at meddele uforklarlige muskelsmerter, svaghed eller kramper specielt ved samtidig ubehag eller feber. CK-værdier bør måles hos disse patienter. Behandlingen bør seponeres, hvis CK-værdierne er markant forhøjede (>5xULN) eller ved alvorlige muskelsymptomer og forårsager daglig ubehag (også hvis CK-niveauer er ≤5xULN). Hvis symptomerne forsvinder og CK-niveauerne normaliseres, bør det overvejes at genopstarte behandlingen med Rosuvastatin "Krka d.d." eller anden HMG-CoA-reduktasehæmmer ved laveste dosis og med tæt monitorering. Rutine monitorering af CK-niveauer 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 kendetegnes klinisk ved proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som vedbliver på trods af seponering af statinbehandling.

I kliniske forsøg var der ikke tegn på øget påvirkning af skeletmuskulaturen hos det lille antal patienter, der fik rosuvastatin 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 inklusiv gemfibrozil, ciclosporin, nikotinsyre, azol antifungalmidler, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati når det gives sammen med nogle HMG-CoA-reduktasehæmmere. Derfor er kombinationen af Rosuvastatin "Krka d.d." og gemfibrozil ikke anbefalet. Fordelen ved yderligere sænkning af lipidniveauerne ved kombination af Rosuvastatin "Krka d.d." og fibrater eller niacin bør vægtes nøje mod den potentielle risici ved disse kombinationer. Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af et fibrat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rosuvastatin "Krka d.d." skal ikke kombineres med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller administreres inden for 7 dage efter ophør med fusidinsyrebehandling. For patienter hvor anvendelse af systemisk fusidinsyre er påkrævet, bør statinbehandlingen ophøre under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. Der er rapporteret tilfælde af rhabdomyolyse (inklusiv fatale tilfælde) hos patienter, som får samtidig behandling med fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Patienterne bør rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever symptomer på muskelsvaghed, smerte eller ømhed.

Behandling med statiner kan genindføres 7 dage efter den sidste dosis af fusidinsyre.

I særlige tilfælde, hvor forlænget systemisk behandling med fusidinsyre er nødvendig, f.eks. til behandling af alvorlige infektioner, bør behovet for at administrere Rosuvastatin "Krka d.d." sammen med fusidinsyre kun overvejes i enkelte tilfælde og under tæt medicinsk tilsyn.

Rosuvastatin "Krka d.d." bør ikke anvendes til patienter med en akut, alvorlig tilstand, der tyder på myopati eller prædisponering for udvikling af nyresvigt sekundært til rhabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotension, større kirurgiske indgreb, traume, alvorlige metaboliske, endokrine og elektrolytforstyrrelser; eller ukontrollerede krampeanfald).

Leverpåvirkninger

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør Rosuvastatin "Krka d.d." anvendes med forsigtighed til patienter, som indtager store mængder alkohol og/eller tidligere har haft leversygdom.

Der anbefales leverfunktionsmålinger før, og 3 måneder efter behandlingsstart. Rosuvastatin "Krka d.d." bør seponeres, eller dosis reduceres, hvis niveauet af serumtransaminaser er større end 3 gange den øvre normale grænseværdi. Rapporteringshyppigheden af alvorlige leverhændelser (hovedsagelig øgning af levertransaminaser) efter markedsføring er højere ved brug af 40 mg.

Hos patienter med sekundær hyperkolesterolæmi forårsaget af hypothyroidisme eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sygdom behandles før behandling med Rosuvastatin "Krka d.d." initieres.

Race

Farmakokinetiske studier viser en øget eksponering hos asiatiske patienter sammenlignet med kaukasiske (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 proteaseinhibitorer i kombination med ritonavir. Fordelen ved lipidsænkning ved brug af rosuvastatin til hiv-patienter, der får proteasehæmmere, og potentialet for øgede rosuvastatinkoncentrationer i plasma ved initiering og optitrering af rosuvastatin-doser til patienter, som behandles med proteasehæmmere, bør tages i betragtning. Samtidig brug af visse proteasehæmmere anbefales ikke, medmindre rosuvastatin-dosis justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Interstitiel lungesygdom

Usædvanlige tilfælde af interstitiel lungesygdom er rapporteret i forbindelse med nogle statiner, især ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Der kan ses dyspnø, tør hoste og forringelse af den almene helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis det mistænkes, at en patient har udviklet interstitial lungesygdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Der er tegn på at lægemiddelklassen 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. Patienter i risiko (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 % for rosuvastatin og 2,3 % for placebo, 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 kønsmodning i følge Tanner Stage hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som tager rosuvastatin, er begrænset til en 2-årig periode. Efter 2 års studiebehandling, blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller kønsmodning (se pkt. 5.1).

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

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger med rosuvastatin, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lӕgemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. 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 "Krka d.d." 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 "Krka d.d.", må behandling med Rosuvastatin "Krka d.d." ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Lactoseintolerans

Rosuvastatin "Krka d.d." filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Patienter med en sjælden hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel, eller glucose/galactose­malabsorption bør ikke anvende denne medicin.

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

Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på rosuvastatin

*Transportprotein-hæmmere*

Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, herunder leveroptagelses­transporteren OATP1B1 og efflux-transporteren BCRP. Samtidig administration af rosuvastatin og lægemidler, der er inhibitorer 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 og ciclosporin var rosuvastatins AUC-værdier i gennemsnit 7 gange højere end hos raske frivillige (se Tabel 1). Rosuvastatin er kontraindiceret til patienter, der samtidig får 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 af rosuvastatin kraftigt (se Tabel 1). I et farmakokinetisk studie var samtidig administration af 10 mg rosuvastatin og et kombinationspræparat med to proteasehæmmerere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) til raske frivillige forsøgspersoner associeret med en øgning af henholdsvis rosuvastatin steady-state AUC og Cmax til omkring det tre-dobbelte og syv-dobbelte. Samtidig anvendelse af rosuvastatin og visse kombinationer af proteasehæmmere kan overvejes efter nøje overvejelse af dosisjustering af rosuvastatin baseret på den forventede stigning i rosuvastatin eksponering (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 Tabel 1).

*Gemfibrozil og andre lipidsænkende produkter*

Samtidig behandling med rosuvastatin og gemfibrozil medførte en 2 gange stigning i 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 svarende til 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 30 mg og 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse patienter bør også starte med en dosis på 5 mg.

*Ezetimib*

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og 10 mg ezetimib resulterede i en 1,2 gange stigning i AUC af rosuvastatin hos individer med hyperkolesterolæmi (Tabel 1). Ikke desto mindre kan en farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger mellem Rosuvastatin "Krka d.d." og ezetimib ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

*Antacida*

Samtidig dosering af rosuvastatin med en syreneutraliserende suspension af aluminium og magnesiumhydroxid medførte et fald i rosuvastatins plasmakoncentration med ca. 50 %. Denne effekt blev mindsket, når antacida blev doseret 2 timer efter Rosuvastatin "Krka d.d.". Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

*Erythromycin*

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og erythromycin medførte et fald på 20 % i AUC og i 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 hæmmer eller inducerer cytochrom P450 isoenzymer. Desuden fungerer rosuvastatin kun i ringe grad som substrat for disse isoenzymer. Lægemiddelinteraktioner fra cytochrom P450-medieret metabolisme forventes derfor ikke. Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner mellem rosuvastatin og fluconazol (en hæmmer af CYP2C9 og CYP3A4) eller ketoconazol (en hæmmer af CYP2A6 og CYP3A4).

Interaktioner, der kræver dosisjustering af rosuvastatin (se også Tabel 1)

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

*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 rabdomyolyse.

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. 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 lægemiddel-dosis-regime | Rosuvastatin-dosisregime | Ændring i rosuvastatin AUC\* |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) en gang daglig 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, en gang daglig, 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 daglig | 10 mg, enkeltdosis | 2,7 gange ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/  Ritonavir 100 mg en gang daglig/ dasabuvir 400 mg to gange daglig, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 2,6 gange ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg en gang daglig, 11 dage | 10 mg, enkeltdosis | 2,3 gange ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg en gang daglig, 7 dage | 5 mg en gang daglig, 7 dage | 2,2 gange ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dage | 20 mg OD, 7 dage | 2,1 gange ↑ |
| Clopidogrel 300 mg startdosis efterfulgt af 75 mg efter 24 timer | 20 mg, enkeltdosis | 2 gange ↑ |
| **Mindre end 2 gange stigning i rosuvastatin AUC** | | |
| **Interagerende lægemiddel-dosis-regime** | **Rosuvastatin-dosisregime** | **Ændring i rosuvastatin AUC\*** |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dage | 80 mg, enkeltdosis | 1,9 gange ↑ |
| 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 ↑\*\* |
| Ezetimib 10 mg OD, 14 dage | 10 mg, OD, 14 dage | 1,2 gange ↑\*\* |
| **Fald i rosuvastatin AUC** |  |  |
| **Interagerende lægemiddel-dosis-regime** | **Rosuvastatin-dosisregime** | **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 “↑", et fald som “↓".  \*\* Der er udført flere interaktionsstudier med forskellige rosuvastatin-doser; 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 OD dosering; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dages BID dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dages BID dosering; Rifampin 450 mg 7 dages OD dosering; Silymarin 140 mg 5 dages TID dosering.

Virkning af rosuvastatin på samtidigt administrerede lægemidler

*Vitamin K-antagonister*

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan initiering af behandling eller optitrering af dosis med Rosuvastatin "Krka d.d." hos patienter, som samtidig behandles med vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin eller andre coumarin-antikoagulantia) resultere i en stigning i International Normaliseret Ratio (INR). Seponering eller nedtitrering af Rosuvastatin "Krka d.d." kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer er passende monitorering af INR nødvendig.

*Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling (HRT)*

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og et oralt antikonceptivum medførte en stigning i ethinylestradiol og norgestrels AUC på henholdsvis 26 % og 34 %. Disse øgede plasmaniveauer bør tages i betragtning, når dosis af oral antikonceptiva fastsættes. Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra personer, som har taget rosuvastatin og HRT samtidig, og derfor kan en lignende effekt 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*

Risikoen for myopati inklusiv rhabdomyolyse kan være øget ved samtidig behandling med systemisk fusidinsyre og statiner. Virkningsmekanismen for denne interaktion (om den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge dele) kendes stadig ikke. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (inklusive fatale tilfælde) hos patienter, der har fået denne kombination. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, bør behandlingen med rosuvastatin suspenderes under hele behandlingen med fusidinsyre.Se også pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Rosuvastatin "Krka d.d." er kontraindiceret under graviditet og amning.

Graviditet

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 begrænset bevis på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis en patient bliver gravid under anvendelse af dette lægemiddel, skal behandlingen seponeres med det samme.

Amning

Rosuvastatin udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om det udskilles 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 indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner. Baseret på dets farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt at rosuvastatin påvirker denne evne. Der bør tages hensyn til, at der kan forekomme svimmelhed under behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne ved rosuvastatin er generelt milde og forbigående. I kontrollerede kliniske forsøg måtte færre end 4 % af de patienter, som fik rosuvastatin, udgå af forsøget på grund af bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

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 (SOC).

Hyppigheden af bivirkningerne opdeles efter følgende konvention: Almindelig (≥1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

| **Systemorgan­klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* |  |  | Trombo-cytopeni |  |  |
| *Immunsystemet* |  |  | Overfølsom-heds­reaktioner, inklusive angioødem |  |  |
| *Det endokrine system* | Diabetes mellitus1 |  |  |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |  |  |  | Depression |
| *Nervesystemet* | Hovedpine  Svimmelhed |  |  | Polyneuropati  Hukommelses­tab | Perifer neuropati  Søvn­forstyrrelser (inklusiv insomni og mareridt)  Myasthenia gravis |
| *Øjne* |  |  |  |  | Okulær myasteni |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  |  | Hoste  Dyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* | Obstipation  Kvalme  Abdomi-nalsmerter |  | Pancreatitis |  | Diarré |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Forhøjede hepatiske transaminaser | Gulsot  Hepatitis |  |
| *Hud og subkutane væv* |  | Kløe  Udslæt  Urticaria |  |  | Stevens-Johnson syndrom  Lӕgemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi |  | Myopati (inklusive myositis)  Rhabdomyo-lyse  Lupus-lignende syndrom  Muskelruptur | Artralgi | Immun-medieret nekroti-serende myopati  Senelidelser, der undertiden kompliceres af sene­ruptur |
| *Nyrer og urinveje* |  |  |  | Hæmaturi |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  |  | Gynækomasti |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet* | Asteni |  |  |  | Ødem |

1 Frekvensen vil afhænge af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen).

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nyrepåvirkninger*

Der er observeret proteinuri, påvist ved sticktest og af hovedsagelig tubulær oprindelse, hos patienter behandlet med rosuvastatin. Skift i urinprotein fra "ingen" eller "spor" til "++" eller mere, sås hos <1 % af patienter, på et eller andet tidspunkt under behandlingen, med 10 og 20 mg og hos ca. 3 % af patienter behandlet 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.

Hæmaturia er observeret hos patienter behandlet med rosuvastatin, og data fra kliniske forsøg viser at forekomsten er lav.

*Påvirkninger af skeletmuskulaturen*

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati (inklusiv myositis) og i sjældne tilfælde rhabdomyolyse med og uden akut nyresvigt, hos patienter behandlet med rosuvastatin i alle doser, men specielt 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-niveauer er forhøjede (>5xULN) bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

*Leverpåvirkning*

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 i forbindelse med nogle statiner:

- Seksuel dysfunktion

- Sjældne tilfælde at interstinal lungesygdom, specielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Rapporteringshyppigheden for rhabdomyolyse, alvorlige nyrepåvirkninger og alvorlige leverpåvirkninger (hovedsagelig i form af stigning i levertransaminaser) er højere ved 40 mg.

Pædiatrisk population

En stigning i kreatinkinase >10xULN og muskelsymptomer efter motion eller øget fysisk aktivitet blev observeret hyppigere i et 52-ugers klinisk forsøg med børn og unge, sammenlignet med voksne (se pkt. 4.4). I andre tilfælde 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

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, HMG-CoA reduktasehæmmere, ATC-kode: C10AA07.

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 samt hæmmer syntesen af VLDL i leveren, hvorved det totale antal af VLDL og LDL partikler reduceres.

Farmakodynamisk virkning

Rosuvastatin reducerer forhøjet LDL-kolesterol, total kolesterol 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 indenfor 1 uge efter behandlingens start og 90 % af det maksimale respons opnås på 2 uger. Det maksimale respons opnås normalt på 4 uger og opretholdes derefter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rosuvastatin er effektivt hos voksne med hyperkolesterolæmi med eller uden hypertriglyceridæmi, uafhængigt af race, køn eller alder samt i specielle populationer såsom diabetikere eller patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

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

I en stor undersøgelse af patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi fik 435 patienter 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 %. 33 % af patienterne nåede EAS guideline-målene for LDL-C niveauer (<3 mmol/l).

I et force-titrerings open label studie blev 42 patienter (herunder 8 pædiatriske patienter) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi evalueret for deres respons på 20-40 mg rosuvastatin. 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 når det bruges i kombination med fenofibrat og i øgning af HDL-C niveauer i kombination med niacin (se pkt. 4.4).

I et multi-center, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret klinisk studie (METEOR), blev 984 patienter mellem 45 og 70 år med lav risiko for koronar hjertesygdom (defineret som Framingham risiko <10 % over 10 år), med et gennemsnitlig 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 maximale 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 vist en direkte korrelation mellem nedsættelse af CIMT og reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser. Populationen 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 hjertekarsygdom (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 (n=8901), 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, en Framingham-risikoscore ved baseline på > 20 %, (1.558 forsøgspersoner) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt (p=0,028) ved rosuvastatinbehandling i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion i hændelseshyppigheden pr. 1.000 patientår var 8,8. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (p=0,193). I en post-hoc-analyse af en undergruppe af høj-risiko forsøgspersoner (ialt 9.302 forsøgspersoner) med en SCORE-risiko ved baseline på > 5 % (ekstrapoleret for at inkludere forsøgspersoner over 65 år) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt (p=0,0003) ved rosuvastatinbehandling i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion af hændelseshyppigheden var 5,1 pr. 1.000 patientår. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (p=0,076).

I JUPITER-studiet ophørte 6,6 % af rosuvastatin- og 6,2 % af placeboforsøgspersoner med at bruge forsøgsmedicinen på grund af en bivirkning. De mest almindelige bivirkninger, 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 bivirkninger, der forekom med samme eller højere hyppighed end ved placebo-behandling, 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 dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret 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, kvinder 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 blev reduceret med 38,3 %, 44,6 % og 50,0 % ved henholdsvis rosuvastatin 5, 10 og 20 mg sammenlignet med 0,7 % ved placebo.

Efter 40 ugers open-label-titrering til dosismålet ved doser på op til maksimalt 20 mg en gang daglig havde 70 ud af 173 patienter (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 kønsmodning (se pkt. 4.4). Dette studie (n=176) egnede sig ikke til sammenligning af sjældne bivirkninger.

Rosuvastatin blev også undersøgt hos 198 børn i alderen 6 til 17 år (88 drenge og 110 piger, Tanner Stage < II-V) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i et 2-årigt open-label studie med titrering til dosismål. 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 en gang daglig, og patienter i alderen 10 til 17 år (n = 134) til en maksimal dosis på 20 mg en gang daglig.

Efter 24 måneders behandling med rosuvastatin var den gennemsnitlige LS, procentvise reduktion i LDL-C i forhold til baseline -43 % (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). I de enkelte aldersgrupper var den gennemsnitlige LS, procentvise reduktion i LDL-C i forhold til baseline 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 aldersgrupperne 6 til <10, 10 til <14 og 14 til <18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg medførte også statistisk signifikante gennemsnitlige ændringer i forhold til baseline hvad angik følgende sekundære lipid- og lipoprotein­variable: 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 kønsmodning efter 24 måneders behandling (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret, overkrydsnings- og multicenterstudie med 20 mg en gang daglig *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. En 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 førnævnte studie med børn og unge med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rosuvastatin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi, primær kombineret (blandet) dyslipidæmi og ved 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 oral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 20 %.

Fordeling

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

Biotransformation

Rosuvastatin gennemgår begrænset metabolisering (ca. 10 %). *In vitro* metabolisme undersøgelser med humane hepatocytter indikerer at rosuvastatin er et ringe substrat for cytochrom P450-baseret metabolisme. CYP2C9 var det primære isoenzym involveret og 2C19, 3A4 og 2D6 var involveret i mindre grad. De identificerede hovedmetabolitter er N-desmethyl og laktonmetabolitter. N-desmethyl metabolitten er ca. halvt så aktiv som rosuvastatin hvorimod laktonformen betragtes som klinisk inaktiv. Rosuvastatin står for mere end 90 % af den cirkulerende HMG-CoA-reduktase aktivitet.

Elimination

Ca. 90 % af rosuvastatindosis udskilles uomdannet i fæces (bestående af absorberet og uabsorberet aktivt stof) og den resterende del i urinen. Ca. 5 % udskilles uomdannet i urinen. Plasma-eliminationshalveringstiden 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 rosuvastatins leverelimination.

Linearitet/non-linearitet

Rosuvastatins systemiske eksponering stiger proportionelt 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. Eksponeringen hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi synes at være den samme eller lavere end hos voksne patienter med dyslipidæmi (se "Pædiatrisk population" herunder).

*Race*

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

*Nedsat nyrefunktion*

I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nedsat nyrefunktion, havde mild til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatins eller N-desmethyl-metabolittens plasmakoncentration. Hos individer med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) sås en 3 gange stigning i plasmakoncentration og en 9 gange stigning i koncentrationen af N-desmethyl-metabolitten sammenlignet med raske frivillige. Rosuvastatins steady-state plasmakoncentrationer hos patienter i hæmodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med raske frivillige.

*Nedsat leverfunktion*

I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nedsat leverfunktion, sås intet tegn på en øget eksponering af rosuvastatin hos individer med Child-Pugh score på 7 eller derunder. Dog viste to individer med 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 Child-Pugh score over 9.

*Genetiske polymorfismer*

Fordeling af HMG-CoA-reduktasehæmmere, inklusiv 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 genotype er ikke fastslået i klinisk praksis, men det anbefales, at patienter, som vides at have disse typer polymorfismer, behandles med en lavere daglig dosis rosuvastatin.

*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 (ialt 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**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Specifikke tests for påvirkning af hERG er ikke blevet undersøgt. Bivirkninger, som ikke blev set i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksponeringsniveauer lignende kliniske eksponeringsniveauer, var følgende: I gentagen-dosis toksicitets-studier 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 størrelser af kuld, kuldvægt og overlevelse af ungerne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon (type A)

Magnesiumsterat

Silica, kolloid vandfri

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Kun i 5 mg og 15 mg: Jernoxid, rød (E172)

Kun i 10 mg og 40 mg: Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister OPA/Alu/PVC-Alu-folie), i æske

Pakningsstørrelser: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 stk.

Perforeret enkeltdosisblister OPA/Alu/PVC-Alu-folie, i æske

Pakningsstørrelser: 10×1, 14×1, 15×1, 20×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 90×1, 98×1 og 100×1 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA d.d. Novo mesto

Smarjeska cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 57061

10 mg: 57062

15 mg: 57063

20 mg: 57064

30 mg: 57065

40 mg: 57066

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. oktober 2023