

 11. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rosuvastatin "Stada", filmovertrukne tabletter**

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

 29143

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rosuvastatin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

10 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

20 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

40 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

 5 mg: En tablet indeholder 41 mg lactosemonohydrat.

10 mg: En tablet indeholder 83 mg lactosemonohydrat.

20 mg: En tablet indeholder 165 mg lactosemonohydrat.

40 mg: En tablet indeholder 330 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

5 mg: Hvide, runde (diameter 5 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

10 mg: Hvide, runde (diameter 7 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

20 mg: Hvide, runde (diameter 9 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

40 mg: Hvide, ovale (længde 16,3 mm og bredde 7,6 mm), bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hyperkolesterolæmi

Voksne, unge og børn på 6 år eller ældre med primær hyperkolesterolæmi (type IIa inklusive heterozygot familiær hyperkolesterolæmi) eller blandet dyslipidæmi (type IIb), som supplement til kosten, når der ikke er tilstrækkelig reaktion på diæt og andre ikke-farmakologiske behandlinger (f.eks. motion, vægttab).

Voksne, børn og unge under 6 år og ældre med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, som supplement til kosten og andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL-aferese) eller hvis sådanne behandlinger ikke er egnede.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Forebyggelse af større kardiovaskulære hændelser hos patienter, der vurderes at være i højrisikogruppen for at få deres første kardiovaskulære tilfælde (se pkt. 5.1), som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer.

**4.2 Dosering og administration**

Inden behandlingen indledes, bør patienten sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, som bør fortsætte under behandlingen. Dosis bør tilpasses individuelt til patienten ifølge behandlingsmålet og patientens reaktion i henhold til gældende retningslinjer.

Rosuvastatin ”Stada” kan gives på ethvert tidspunkt af dagen, med eller uden mad.

Behandling af hyperkolesterolæmi

Den anbefalede startdosis er 5 eller 10 mg oralt en gang daglig hos patienter, som ikke tidligere har været i behandling med statiner eller hos patienter, som skifter fra en anden HMG-CoA-reduktasehæmmer. Valg af startdosis bør indeholde overvejelser om den enkelte patients kolesterolværdi 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).

Set 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 maksimal dosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med alvorlig hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt hos dem med 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 studiet med reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser blev der brugt en daglig dosis på 20 mg (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Behandling af børn bør kun forestås af en speciallæge.

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

*Heterozygot familiært hyperkolesterolæmi*

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

* Hos børn 6 til 9 år med heterozygot familiært hyperkolesterolæmi er det sædvanlige dosisområde 5-10 mg oralt en gang dagligt. Sikkerhed og virkning af doser større end 10 mg er ikke undersøgt i denne population.
* Hos børn fra 10 til 17 år med heterozygot familiært hyperkolesterolæmi er det sædvanlige dosisinterval 5-20 mg oralt en gang dagligt. Sikkerhed og virkning af doser større end 20 mg er ikke undersøgt i denne population.

Titrering skal ske i henhold til pædiatriske patienters individuelle reaktion og tolerabilitet, som anbefalet for pædiatrisk behandling (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 familiært hyperkolesterolæmi*

Hos børn 6 til 17 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er den anbefalede maksimale dosis 20 mg en gang dagligt.

En startdosis på 5 til 10 mg en gang dagligt afhængigt af alder, vægt og tidligere statin brug anbefales. Titrering til den maksimale dosis på 20 mg en gang dagligt skal udføres efter individuel respons og tolerance hos pædiatriske patienter, som anbefalet i anbefalingerne om pædiatrisk behandling (se pkt. 4.4). Børn og unge bør placeres på standard kolesterolsænkende diæt før behandling med rosuvastatin. Denne diæt bør fortsættes under behandling med rosuvastatin.

Der er begrænset erfaring med doser ud over 20 mg i denne population.

Tabletter på 40 mg er ikke egnede til pædiatriske patienter.

*Børn yngre end 6 år*

Sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke undersøgt. Derfor frarådes anvendelse af rosuvastatin til børn under 6 år.

Ældre

Den anbefalede startdosis er 5 mg hos patienter over 70 år (se pkt. 4.4). Ingen anden dosisjustering er nødvendig i relation til alder.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Den anbefalede startdosis er 5 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min). Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Rosuvastatin er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos personer med Child-Pugh-score på 7 eller derunder er der ikke set en øgning i systemisk eksponering for rosuvastatin. Hos personer 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 personer med Child-Pugh-score over 9. Rosuvastatin 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 til patienter af asiatisk oprindelse. Doser på 40 mg er kontraindiceret til disse patienter.

Genetisk polymorfi

Specifikke typer af genetisk polymorfi er kendt for at kunne medføre øget rosuvastatin-eksponering (se pkt. 5.2). Til patienter, der udviser disse specifikke typer af polymorfi, anbefales en lavere daglig rosuvastatin dosis.

Dosering til patienter med prædisponerende faktorer for myopati

Den anbefalede startdosis er 5 mgtil patienter med prædisponerende faktorer 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 administreres samtidigt med visse lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af rosuvastatin på grund af interaktioner med disse transportproteiner (f.eks. ciclosporin og visse proteaseinhibitorer, herunder kombinationer af ritonavir med atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir; se pkt. 4.4 og 4.5). Når det er muligt, bør det overvejes at give alternative lægemidler og, om nødvendigt, bør det overvejes at afbryde behandling med rosuvastatin midlertidigt. 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).

**4.3 Kontraindikationer**

Rosuvastatin ”Stada” er kontraindiceret:

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

Doser 40 mg er kontraindiceret til patienter med prædisponerende faktorer for myopati/rhabdomyolyse. Sådanne faktorer omfatter:

* moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
* hypothyreoidisme
* personlig eller familiært arvelig muskelsygdom i anamnesen
* tidligere muskeltoksicitet med en anden HMG-CoA-reduktaseinhibitor eller fibrat
* alkoholmisbrug
* situationer, hvor der kan opstå en stigning i plasmaniveauer
* asiatiske patienter
* samtidig brug af fibrater.

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri, påvist ved teststrimmel, af hovedsagelig tubulær oprindelse hos patienter behandlet med højere rosuvastatindoser, 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). Ved brugen efter markedsføring er rapporteringshyppigheden af alvorlige nyrepåvirkninger højere ved en dosis på 40 mg. Evaluering af nyrefunktion bør overvejes ved rutineopfølgning af patienter behandlet med en dosis på 40 mg.

Påvirkninger af skeletmuskulaturen

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati og sjældent, rhabdomyolyse, hos patienter behandlet med rosuvastatin ved alle doser og især ved 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 ved samtidig anvendelse. Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er rapporteringshyppigheden for rhabdomyolyse i forbindelse med brugen af rosuvastatin efter markedsføring højere ved en dosis på 40 mg.

*Kreatinkinasemåling*

Måling af kreatinkinase (CK) bør ikke foretages efter anstrengende motion eller hvis der er en anden mulig grund til CK-øgning, som kan påvirke resultatet. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baseline (> 5 x ULN), bør en bekræftende test udføres inden for 5-7 dage. Hvis den gentagne test bekræfter en baseline CK på > 5 x ULN, bør behandling ikke påbegyndes.

*Inden behandling*

Rosuvastatin ”Stada” bør, som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere, ordineres med forsigtighed hos patienter med prædisponerende faktorer for myopati/rhabdomyolyse. Disse faktorer kan være:

* nedsat nyrefunktion
* hypothyroidisme
* personligt eller familiært arvelige muskelsygdomme i anamnesen
* tidligere muskeltoksicitet set med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere eller fibrater
* alkoholmisbrug
* alder >70 år
* situationer, hvor der kan forekomme øgede plasmaniveauer (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2)
* samtidig behandling med fibrater.

Hos disse patienter bør behandlingsrisikoen overvejes i forhold til mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baseline (> 5 x ULN), bør behandling ikke startes.

*Under behandling*

Patienter bør instrueres i straks at melde tilbage ved uforklarlige muskelsmerter-, svaghed eller kramper, specielt ved samtidig utilpashed eller feber. CK-værdier bør måles hos disse patienter. Behandling skal seponeres, hvis CK-værdierne er markant forhøjede (> 5 x ULN) eller ved svære muskelsymptomer med daglig ubehag (også hvis CK-niveauer er ≤ 5 x ULN). Hvis symptomerne forsvinder og CK-niveauerne normaliseres, bør det overvejes at genstarte behandlingen med Rosuvastatin ”Stada” eller anden HMG-CoA-reduktasehæmmer ved laveste dosis med tæt monitorering. Rutinemonitorering 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 er klinisk kendetegnet ved proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som

 vedbliver på trods af seponering af statinbehandling.

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

I kliniske studier 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 inklusive gemfibrozil, ciclosporin, nikotinsyre, azol-antifungalmidler, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati, når det gives sammen med nogle HMG-CoA-reduktasehæmmere. Derfor frarådes kombinationen af rosuvastatin og gemfibrozil. Fordelen ved yderligere ændringer af lipidniveauerne ved kombineret brug af rosuvastatin og fibrater eller niacin bør opvejes nøje mod de potentielle risici ved disse kombinationer. Doser på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af et fibrat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rosuvastatin må ikke administreres med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller indenfor 7 dage efter endt behandling med fusidinsyre. Hos patienter, hvor fusidinsyrebehandling anses for at være essentiel, skal behandling med statiner afbrydes under behandlingsforløbet med fusidinsyre. Der er blevet rapporteret tilfælde af rhabdomyolyse (herunder nogle dødsfald) hos patienter i behandling med fusidinsyre og statiner i kombination (se pkt. 4.5). Patienter bør rådes til at søge læge straks, hvis de oplever symptomer på muskelsvaghed, smerte eller ømhed.

Behandling med statiner kan genoptages syv dage efter sidste dosis med fusidinsyre.

Under særlige omstændigheder, hvor langvarig systemisk behandling med fusidinsyre er nødvendigt, f.eks. ved behandling af alvorlige infektioner, bør samtidig behandlig med rosuvastatin og fusidinsyre kun overvejes på baggrund af den enkelte sag og under tæt medicinsk overvågning.

Rosuvastatin bør ikke anvendes til patienter med en akut, alvorlig tilstand, der tyder på myopati eller prædisponerer for udvikling af nyresvigt, der er sekundært for rhabdomyolyse (fx sepsis, hypotension, større kirurgi, traume, alvorlige metaboliske, endokrine og elektrolytforstyrrelser eller ukontrollerede anfald).

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 STADA 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 STADA, må behandling med Rosuvastatin STADA ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Leverpåvirkninger

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør Rosuvastatin ”Stada” 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 ”Stada” bør seponeres eller dosis reduceres ved serumtransaminaser større end 3 gange den øvre normale grænseværdi. Efter markedsføring er rapporterings­hyppigheden for alvorlige leverpåvirkninger (hovedsagelig i form af øgning i levertransaminaser) højere ved brug af en dosis på 40 mg.

Hos patienter med sekundær hyperkolesterolæmi forårsaget af hypothyreoidisme eller nefrotisk syndrom bør den underliggende sygdom behandles før behandling med Rosuvastatin ”Stada” 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 rosuvastatin-koncentrationer i plasma ved indledning 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 med nogle statiner, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Tilstedeværende symptomer kan omfatte dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandling med statiner seponeres.

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 (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/L, BMI (Body Mass Index) > 30 kg/m2, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen) 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 og sekundære indikationer på seksuel modning ifølge Tanner Stage hos pædiatriske patienter i alderen 6‑17 år, som tager rosuvastatin, er begrænset til en toårig periode. Efter to års forsøgsbehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 5.1).

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

Rosuvastatin ”Stada” indeholder lactose.

Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total lactase deficiency) eller glucose- og galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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

**Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på rosuvastatin**

Transportproteininhibitorer

Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, herunder leveroptagelses­transporteren OATP1B1 og efflux-transporteren BCRP. Samtidig administration af rosuvastatin og lægemidler, der er inhibitorer for disse transportproteiner, kan medføre øgede rosuvastatin-koncentrationer 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 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 tilgængeligheden af 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 rosuvastatin AUC til ca. det tredobbelte, mens Cmax blev ca. 7 gange større. Samtidig brug af rosuvastatin og visse proteasehæmmerkombinationer kan gives efter nøje overvejelse af dosisjusteringer af rosuvastatin 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 behandling med rosuvastatin og gemfibrozil medførte en 2-foldig 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, phenofibrater, andre fibrater og lipidsænkende doser (> eller svarende til 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) 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 fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse patienter bør også starte på 5 mg dosis.

Ezetimib

Samtidig anvendelse af 10 mg rosuvastatin og 10 mg ezetimib resulterede i en stigning på 1,2 i AUC for rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi (Tabel 1). En farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger mellem rosuvastatin og ezetimib kan 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. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

Erythromycin

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og erythromycin medførte et fald på 20 % i AUC og et fald på 30 % i Cmax af rosuvastatin. Denne interaktion kan skyldes en øget tarmmotilitet forårsaget af erythromycin.

Ticagrelor: Ticagrelor kan påvirke renal udskillelse af rosuvastatin, hvilket øger risikoen for rosuvastatin akkumulering. Selvom den nøjagtige mekanisme ikke er kendt, medførte samtidig brug af ticagrelor og rosuvastatin i nogle tilfælde til nedsat nyrefunktion, øget CPK-niveau og rabdomyolyse.

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).

**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 fra 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).

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-regimen** | **Rosuvastatin-dosisregimen** | **Ændring i rosuvastatin 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, en 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 ↑ |
| Teriflunomide  | 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, 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 opstart efterfulgt af 75 mg efter 24 timer | 20 mg, enkeltdosis | 2 gange ↑ |
| Fostamatinib 100 mg to gange dagligt | 20 mg, enkeltdosis | 2,0 gange ↑  |
| **Mindre end 2 gange stigning i rosuvastatin AUC** |
| **Interagerende lægemiddel-dosis-regime** | **Rosuvastatin-dosisregime** | **Ændring i rosuvastatin AUC\*** |
| Febuxostat 120 mg OD | 10 mg, enkeltdosis | 1,9 gange ↑ |
| 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 gange 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**

K-vitaminantagonister

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan initiering af behandling eller dosisoptitrering med rosuvastatin hos patienter, som samtidig behandles med K-vitaminantagonister (f.eks. warfarin eller andre coumarin-antikoagulantia) resultere i en stigning i International Normaliseret Ratio (INR). Seponering eller nedtitrering af rosuvastatin kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer bør der foretages en passende monitorering af INR.

Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling (HRT)

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og ét oralt antikonception medførte en stigning i ethinylestradiols og norgestrels AUC på henholdsvis 26 % og 34 %. Disse øgede plasmaniveauer bør tages i betragtning, når dosis af peroral antikonception fastsættes. Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra personer, som har taget rosuvastatin og HRT samtidig, derfor kan en lignende virkning ikke udelukkes. Dog har kombinationen været udbredt anvendt hos kvinder i de kliniske studier og var her veltolereret.

Andre lægemidler

Digoxin

På baggrund af data fra specifikke interaktionsstudier forventes der ingen klinisk relevant interaktion med digoxin.

Fusidinsyre

Interaktionsstudier med rosuvastatin og fucidinsyre er ikke blevet udført. Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan forøges ved samtidig administrering af fusidinsyre og statiner. Interaktionsmekanismen (den farmakodynamiske eller farmakokinetiske eller begge) er endnu ukendt. Der har været rapporteret tilfælde af rhabdomyolyse (herunder nogle dødsfald) hos patienter der modtog denne kombination.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, bør behandling med rosuvastatin afbrydes under behandlingsforløbet med. **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 er kontraindiceret under 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 fordelen ved behandling under graviditet. Dyreforsøg giver begrænset bevis på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis en patient bliver gravid under anvendelse af dette præparat, skal behandlingen seponeres med det samme.

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 motorkøretøj eller betjene maskiner. Baseret på dets farmakodynamiske egenskaber er det imidlertid usandsynligt, at rosuvastatin påvirker denne evne.

Med henblik på at føre motorkøretøj og betjene maskiner bør der tages hensyn til, at der kan forekomme svimmelhed under behandling.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger set i forbindelse med rosuvastatin er generelt milde og forbigående. I kontrollerede kliniske studier måtte færre end 4 % af de patienter, som fik rosuvastatin, udgå af studierne 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.

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 til <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* |  |  | Trombocytopeni |  |  |
| *Immunsystemet* |  |  | Overfølsomheds­reaktioner, inklusive angioødem |  |  |
| *Det endokrine system* | Diabetes mellitus1 |  |  |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |  |  |  | Depression |
| *Nervesystemet* | HovedpineSvimmelhed |  |  | PolyneuropatiHukommelses­tab | Perifer neuropatiSøvn­forstyrrelser (inkl. insomni og mareridt) Myasthenia gravis  |
| *Øjne* |  |  |  |  | Okulær myasteni |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  |  | HosteDyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* | ObstipationKvalmeAbdominale smerter |  | Pankreatitis |  | Diarré |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Forhøjede hepatiske transaminaser | GulsotHepatitis |  |
| *Hud og subkutane væv* |  | KløeUdslætUrticaria |  |  | Stevens-Johnson syndromLægemiddel­fremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi |  | Myopati (inkl. myositis)RhabdomyolyseLupuslignende syndromMuskelruptur | Artralgi | Senelidelser, nogle gange kompliceret af rupturImmun-medieret nekrotiserende myopati |
| *Nyrer og urinveje* |  |  |  | Hæmaturi |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  |  | Gynækomasti |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Asteni |  |  |  | Ødem |

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

Som ved andre HMG-CoA-reduktasehæmmere har forekomsten af bivirkninger en tendens til at være dosisafhængig.

Nyrepåvirkning

Der er observeret proteinuri med teststrimmel af hovedsagelig tubulær oprindelse hos patienter behandlet med rosuvastatin. Skift i urinprotein fra “ingen” eller “spor” til “++” eller mere sås hos <1 % af patienterne på et tidspunkt under behandling med 10 og 20 mg og hos ca. 3 % af patienterne 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.

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

Påvirkning af skeletmuskulaturen

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati (inklusive myositis) og sjældent rhabdomyolyse, med og uden akut nyresvigt, hos personer behandlet med rosuvastatin med 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 lette, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-niveauer er forhøjede (> 5 x ULN), 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 lette, asymptomatiske og forbigående.

De følgende bivirkninger er blevet rapporteret for nogle statiner:

* Seksuel dysfunktion
* Usædvanlige tilfælde af interstitiel lungesygdom, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.4)

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

Pædiatrisk population

En højere frekvens af kreatinkinase > 10 x ULN 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 overdosis bør patienten behandles symptomatisk og de nødvendige understøttende forholdsregler institueres. 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 LDL-receptorer på celleoverfladen i leveren, fremmer optagelse og katabolisering af LDL og det hæmmer den hepatiske syntese af VLDL, hvorved det totale antal af VLDL- og LDL-partikler reduceres.

Farmakodynamiske virkninger

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 ligeledes 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 basis i procent)**

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

Terapeutisk effekt opnås inden for 1 uge efter behandlingens start og 90 % af maksimal respons opnås på 2 uger. Maksimal respons opnås normalt på 4 uger og opretholdes derefter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rosuvastatin er effektivt hos voksne med hyperkolesterolæmi med eller uden hypertriglyceridæmi uafhængig af race, køn eller alder samt i specielle populationer som f.eks. diabetikere eller patienter med familiær hyperkolesterolæmi.

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

I et stort studie med 435 patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi blev der administreret fra 20 mg til 80 mg rosuvastatin 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 %. Treogtredve procent (33 %) af patienterne nåede EAS-guideline-målene for LDL-C niveauer (< 3 mmol/l).

I et force-titrerings open label-studie blev 42 patienter (inkl. 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 studier med et begrænset antal patienter har rosuvastatin vist en additiv virkning på sænkning af triglycerider ved kombination med fenofibrat og i øgning af HDL-C-niveauer i kombination med niacin (se pkt. 4.4).

I et multi-center, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret klinisk studie (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 gennemsnitlig LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk atherosklerose (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. 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 alvorlig hyperkolesterolæmi og med høj risiko for hjertekarsygdom (se pkt. 4.2).

I Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)-studiet blev rosuvastatins virkning på forekomsten af større aterosklerotiske kardiovaskulære sygdomshændelser undersøgt hos 17.802 mænd (≥ 50 år) og kvinder (≥ 60 år).

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

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

I en post-hoc-analyse af en højrisiko-undergruppe, hvor deltagernes baseline Framingham-risikoscore var > 20 % (1558 deltagere), opnåedes en signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt, der omfattede kardiovaskulær død, apopleksi og myokardieinfarkt (p = 0,028) med behandling med rosuvastatin versus placebo. Den absolutte risikoreduktion i forekomsten af hændelser pr. 1.000 patientår var 8,8. Total mortalitet var uforandret i denne højrisikogruppe (p = 0,193). I en post-hoc-analyse af en højrisiko-undergruppe, hvor deltagernes (9.302 deltagere totalt) baseline risikoscore var ≥ 5 % (ekstrapoleret til at omfatte deltagere over 65 år) opnåedes en signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt, der omfattede kardiovaskulær død, apopleksi og myokardieinfarkt (p = 0,0003) ved en behandling med rosuvastatin versus placebo. Den absolutte risikoreduktion i forekomsten af hændelser var 5,1 pr. 1.000 patientår. Total mortalitet var uforandret i denne højrisikogruppe (p = 0,076).

I JUPITER-studiet måtte behandling med forsøgsmedicin seponeres på grund af en bivirkning hos 6,6 % af deltagerne, der fik rosuvastatin, versus 6,2 % for placebo. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), abdominalsmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og udslæt (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De mest almindelige bivirkninger med en forekomst, der er højere end eller svarende til forekomsten ved placebo, var urinvejsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasopharyngitis (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-blindt, 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, piger mindst et 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 forsøgets start 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 den 40-ugers open-label-titrering til måldosis 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 seksuel modning (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 studie med åben behandling og titrering til måldosis. Startdosis til alle patienter var 5 mg rosuvastatin én gang dagligt. Patienter i alderen 6 til 9 år (n = 64) kunne titreres til en maksimal dosis på 10 mg én gang dagligt, og patienter i alderen 10 til 17 år (n = 134) til en maksimal dosis på 20 mg én gang dagligt.

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). De gennemsnitlige, procentvise reduktioner i LDL-C i forhold til baseline var 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 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,

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 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 information 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-clearence. Rosuvastatins distributionsvolumen er ca. 134 l. Ca. 90 % af rosuvastatin er bundet til plasmaproteiner, hovedsagelig til albumin.

Biotransformation

Rosuvastatin metaboliseres i mindre grad (ca. 10 %). *In vitro*-metabolismeundersøgelser med humane hepatocytter indikerer, at rosuvastatin er et ringe substrat for cytochrom P450-baseret metabolisme. Det var fortrinsvis CYP2C9, som var involveret og 2C19, 3A4 og 2D6 i mindre grad. De identificerede hovedmetabolitter er N-desmethyl og lactonmetabolitterne. N-desmethylmetabolitten 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-reduktasehæmmer-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. Plasmaudskillelseshalveringstiden er ca. 19 timer. Udskillelseshalveringstiden 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 udskillelse i leveren.

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 virkning 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 gennemsnitlig AUC og Cmax hos asiatiske patienter(japanere, kinesere, filippinere, vietnamesere og koreanere)sammenlignet med kaukasiere. Asiatiske indere viser en ca. 1,3 gange stigning i gennemsnitlig AUC og Cmax. En farmakokinetisk populationsanalyse viste ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk forskel blandt kaukasiere og sorte grupper.

*Nedsat nyrefunktion*

I et studie hos personer med varierende grad af nedsat nyrefunktion havde let til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatins eller N-desmethylmetabolittens plasmakoncentration. Hos personer med alvorlig nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) sås en 3-foldig stigning i plasmakoncentration og en 9-foldig stigning i koncentrationen af N-desmethylmetabolitten sammenlignet med raske frivillige. Rosuvastatins steady state-plasmakoncentrationer hos patienter i hæmodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med raske frivillige.

*Nedsat leverfunktion*

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

Genetiske polymorfier

Fordeling af HMG-CoA reduktasehæmmere, herunder rosuvastatin, involverer OATP1B1 og BCRP transportproteiner. Hos patienter med SLCO1B1 (OATP1B1) og/eller ABCG2 (BCRP) genetiske polymorfier, er der en risiko for øget rosuvastatin eksponering. Individuelle polymorfier af SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er forbundet med en højere rosuvastatin eksponering (AUC) sammenlignet med SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC genotyper. Denne specifikke genotypning er ikke etableret i klinisk praksis, men til patienter, der er kendt for at have disse typer af polymorfier, anbefales en lavere daglig dosis af 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 (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**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitetspotentiale. Specifikke tests for påvirkning af hERG er ikke blevet undersøgt. Følgende bivirkninger er ikke blev observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante: I toksicitets-studier med gentagne doser blev der observeret histopatologiske leverforandringer som sandsynligvis skyldes den farmakologiske virkning af rosuvastatin, hos mus, rotter og i mindre grad med påvirkning af galdeblæren hos hunde, 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**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Povidone K 30

Crospovidon type A

Cellulose, mikrokrystallinsk

Copovidone

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Macrogol MW3350

Titandioxid (E171)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bisterpakning fremstillet af et kombineret oPA-Alu-PVC formfolie forseglet med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser

5 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (enkeltdosis), 30, 50x1 (enkeltdosis), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196 og 252 stk.

10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (enkeltdosis), 30, 50x1 (enkeltdosis), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196 og 252 stk.

20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (enkeltdosis), 30, 50x1 (enkeltdosis), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196 og 252 stk.

40 mg: 28, 28x1 (enkeltdosis), 30, 50x1 (enkeltdosis), 90, 98, 100, 154, 196 og 252 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 STADA Arzneimittel AG

 Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel

 Tyskland

 **Repræsentant**

 PharmaCoDane ApS

 Marielundvej 46A

 2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 53731

 10 mg: 53732

 20 mg: 53733

 40 mg: 53734

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. februar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. juni 2024