

 7. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rosuvastatin "Viatris", filmovertrukne tabletter**

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

31145

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rosuvastatin "Viatris"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder rosuvastatincalcium svarende til 5 mg rosuvastatin.

10 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder rosuvastatincalcium svarende til 10 mg rosuvastatin.

20 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder rosuvastatincalcium svarende til 20 mg rosuvastatin.

40 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder rosuvastatincalcium svarende til 40 mg rosuvastatin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Lactose*

5 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,492 mg lactose.

10 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 25.84 mg lactose.

20 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 51.68 mg lactose.

40 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 103.36 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Gul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 4,3 mm, der er mærket med ‘M’ på den ene side og ‘RS’ på den anden side.

10 mg

Lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 5,55 mm, der er mærket med ‘M’ på den ene side og ‘RS1’ på den anden side.

20 mg

Lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 7,14 mm, der er mærket med ‘M’ på den ene side og ‘RS2’ på den anden side.

40 mg

Lyserød, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet, der måler 11,5×7 mm og er mærket med ‘M’ på den ene side og ‘RS4’ på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hyperkolesterolæmi

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

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

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Rosuvastatin "Viatris" kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde.

Behandling af hyperkolesterolæmi

Anbefalet startdosis er 5 eller 10 mg oralt en gang daglig hos patienter, som ikke tidligere har været i behandling med statin, og hos patienter, som skifter fra andre HMG-CoA-reduktasehæmmere. Ved valg af startdosis bør der tages højde for den enkelte patients individuelle 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). I lyset af den øgede rapportering af bivirkninger med dosen på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8) skal en endelig titrering til maksimumdosen på 40 mg kun overvejes hos patienter med svær hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt ved familiær hyperkolesterolæmi), som ikke opnår det ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutineopfølgning vil blive udført (se pkt. 4.4). Der anbefales specialistovervågning, når doser på 40 mg påbegyndes.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

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

Pædiatrisk population

Den pædiatriske population bør kun behandles af speciallæger.

*Børn og unge i alderen 6 til 17 år (Tanner-stadium <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 dosisområde 5-10 mg oralt en gang daglig. Sikkerheden og virkningen af doser over 10 mg er ikke undersøgt i denne population.
* Hos børn i alderen 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er det normale dosisområde 5-20 mg oralt en gang daglig. Sikkerheden og virkningen af doser over 20 mg er ikke undersøgt i denne population.

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

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Hos 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 respons og tolerabilitet i henhold til anbefalingerne for behandling af børn (se pkt. 4.4). Børn og unge skal sættes på en almindelig kolesterolsænkende diæt før opstart af rosuvastatinbehandling. Denne diæt skal følges under rosuvastatinbehandlingen.

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

40 mg-tabletten er ikke egnet til pædiatriske patienter.

*Børn under 6 år*

Sikkerheden og virkningen hos børn under 6 år er ikke blevet undersøgt. Derfor anbefales Rosuvastatin "Viatris" 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 (kreatininclearance < 60 ml/min). Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Rosuvastatin "Viatris" 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 øgning i den systemiske eksponering for rosuvastatin. Hos individer med Child-Pugh-score på 8 og 9 er der dog set 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 "Viatris" er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

Race

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

Genetiske polymorfismer

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

Dosis hos patienter med prædisponerende faktorer for myopati

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

Dosen på 40 mg er kontraindiceret til visse 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, herunder kombinationer af ritonavir og atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir; se pkt. 4.4 og 4.5). Når det er muligt, bør der gives alternative lægemidler, og om nødvendigt bør behandling med rosuvastatin afbrydes 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 "Viatris" er kontraindiceret

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

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

* moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
* hypothyreoidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet med en anden HMG-CoA-reduktasehæmmer eller med et fibrat
* alkoholmisbrug
* situationer, hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau
* asiatiske patienter
* samtidig anvendelse af fibrater

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri (påvist ved stix-test og hovedsagelig tubulær af 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 for 40 mg-dosen. Evaluering af nyrefunktionen bør overvejes ved rutineopfølgning af patienter behandlet med 40 mg.

Skeletmuskulaturpåvirkninger

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

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

Kreatinkinasemåling

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

Inden behandling

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

* nyreinsufficiens
* hypothyreoidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet med en anden HMG-CoA-reduktasehæmmer eller med et 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 behandlingsrisikoen vægtes over for mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baseline (> 5xULN), bør behandling ikke startes.

Under behandling

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

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

I kliniske undersøgelser var der ikke tegn på øget påvirkning af skeletmuskulaturen hos det lille antal patienter, der fik rosuvastatin og 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-antimykotika, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati, når det gives sammen med visse HMG-CoA-reduktasehæmmere. Derfor bør kombination af Rosuvastatin "Viatris" og gemfibrozil undgås. Fordelen ved yderligere sænkning af lipidniveauerne ved kombineret brug af Rosuvastatin "Viatris" og fibrater eller niacin bør vægtes nøje mod den potentielle risiko ved disse kombinationer. Dosen på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrat (se pkt. 4.5 og 4.8).

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

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

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale. Ved ordinering bør patienterne gøre opmærksomme på tegn og symptomer for alvorlige hudreaktioner og nøje monitoreres. Hvis der opstår tegn eller symptomer på denne reaktion, bør Rosuvastatin "Viatris" straks seponeres og andre behandlingsmuligheder overvejes.

Hvis patienten har udviklet alvorlige bivirkninger så som SJS eller DRESS under brugen af Rosuvastatin "Viatris", må behandling med Rosuvastatin "Viatris" ikke genoptages på et senere tidspunkt.

Leverpåvirkninger

Ligesom andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør Rosuvastatin "Viatris" 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 "Viatris" 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 40 mg-dosen.

Hos patienter med sekundær hyperkolesterolæmi forårsaget af hypothyreoidisme eller nefrotisk syndrom bør den underliggende sygdom behandles, før behandling med Rosuvastatin "Viatris" 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 diverse proteasehæmmere i kombination med ritonavir. Både fordelen ved lipidsænkning ved brug af rosuvastatin til hiv-patienter, der får proteasehæmmere, og potentialet for øgede rosuvastatinkoncentrationer i plasma ved indledning og optitrering af rosuvastatindoser til patienter, som behandles med proteasehæmmere, bør tages i betragtning. Samtidig brug af visse proteasehæmmere anbefales ikke, medmindre rosuvastatindosis justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Interstitiel lungesygdom

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

Diabetes Mellitus

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

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

Pædiatrisk population

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

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

Hjælpestoffer

Rosuvastatin "Viatris" filmovertrukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

**Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på rosuvastatin**

Transportproteinhæmmere

Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, herunder leveroptagelses­transportøren OATP1B1 og efflukstransportøren BCRP. Samtidig administration af rosuvastatin og lægemidler, der hæmmer 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 "Viatris" er kontraindiceret hos patienter, der samtidig behandles med ciclosporin (se pkt. 4.3). Samtidig administration påvirkede ikke ciclosporins plasmakoncentration

Proteasehæmmere

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

Gemfibrozil og andre lipidsænkende midler

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, men der kan dog indtræffe en farmakodynamisk interaktion. Gemfibrozil, fenofibrater, andre fibrater og lipidsænkende doser (> eller svarende til 1 g/dag) af niacin (nikotinsyre) øger risikoen for myopati, når de gives sammen med HMG-CoA-reduktasehæmmere, sandsynligvis fordi de kan give myopati, når de gives alene. Dosen på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrat (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse patienter bør også starte med 5 mg-dosen.

Ezetimib

Samtidig anvendelse af 10 mg rosuvastatin og 10 mg ezetimib resulterede i en 1,2-foldig stigning i AUC for rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi (tabel 1). En farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger, mellem rosuvastatin og ezetimib ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Antacida

Samtidig dosering af rosuvastatin og en syreneutraliserende suspension af aluminium og magnesiumhydroxid medførte et fald i rosuvastatins plasmakoncentration på 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 i et fald på 30 % i Cmax af rosuvastatin. Denne interaktion kan skyldes 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. Der forventes derfor ingen interaktioner som følge af cytochrom P450-medieret metabolisme. Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner mellem rosuvastatin og enten fluconazol (en hæmmer af CYP2C9 og CYP3A4) eller ketoconazol (en hæmmer af CYP2A6 og CYP3A4).

Ticagrelor

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

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

I de tilfælde, hvor det er nødvendigt at give Rosuvastatin "Viatris" samtidigt med andre lægemidler, der vides at øge eksponeringen for rosuvastatin, bør der foretages dosisjustering af Rosuvastatin "Viatris". Start med en dosis på 5 mg Rosuvastatin "Viatris" en gang daglig, hvis den forventede stigning i eksponeringen (AUC) er ca. 2-foldig eller højere. Den maksimale daglige dosis af Rosuvastatin "Viatris" skal justeres, således at den forventede eksponering for rosuvastatin sandsynligvis ikke vil overstige eksponeringen fra en daglig dosis på 40 mg Rosuvastatin "Viatris" taget uden interagerende lægemidler, for eksempel en dosis på 20 mg Rosuvastatin "Viatris" sammen med gemfibrozil (en stigning på 1,9 gange), og en dosis på 10 mg Rosuvastatin "Viatris" sammen med kombinationen atazanavir/ritonavir (en stigning på 3,1 gange).

Hvis det observeres, at lægemidlet øger rosuvastatins AUC mindre end 2 fold, behøver startdosis ikke nedsættes, men der skal udvises forsigtighed, hvis Rosuvastatin "Viatris" dosis øges til mere end 20 mg.

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

|  |
| --- |
| **2 fold eller større end 2 fold stigning i rosuvastatins AUC**  |
| **Interagerende lægemiddel, doseringsregime**  | **Rosuvastatin, doseringsregime**  | **Ændring i rosuvastatins AUC\*** |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) 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 ⭡ |
| Darolutamide 600 mg BID i 5 dage | 5 mg, enkeltdosis | 5,2 gange ⭡ |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 3,8 gange ⭡ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dage Roxadustat 200 mg QOD | 10 mg, enkeltdosis 10 mg, enkeltdosis | 3,1 gange ⭡ 2,9 gange ⭡ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg, enkeltdosis | 2,7 gange ⭡ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 2,6 gange ⭡ |
| Teriflunomid | Ikke tilgængelig | 2,5 gange ⭡ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dage | 10 mg enkeltdosis | 2,3 gange ⭡ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dage | 5 mg OD, 7 dage | 2,2 gange ⭡ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dage  | 20 mg OD, 7 dage  | 2,1 gange ⭡  |
| Capmatinib 400 mg BID | 10 mg, enkeltdosis | 2,1 gange ⭡ |
| Clopidogrel 300 mg startdosis efterfulgt af 75 mg efter 24 timer | 20 mg, enkeltdosis | 2 gange ⭡ |
| Fostamatinib 100 mg to gange dagligt | 20 mg, enkeltdosis | 2,0 gange ⭡ |
| Febuxostat 120 mg ODTafamidis 61 mg BID på dag 1 & 2, efterfulgt af OD på dag 3-9 | 10 mg, enkeltdosis 10 mg, enkeltdosis | 1,9 gange ⭡2,0 gange ⭡ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dage  | 80 mg, enkeltdosis  | 1,9 gange ⭡  |
| **Mindre end 2 fold stigning i rosuvastatins AUC** |
| **Interagerende lægemiddel, doseringsregime**  | **Rosuvastatin, doseringsregime**  | **Ændring i rosuvastatins AUC\*** |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dage  | 10 mg, enkeltdosis  | 1,6 gange ⭡  |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dage  | 10 mg OD, 7 dage  | 1,5 gange ⭡  |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dage  | 10 mg, enkeltdosis  | 1,4 gange ⭡  |
| Dronedaron 400 mg BID  | Ikke tilgængelig  | 1,4 gange ⭡  |
| Itraconazol 200 mg OD, 5 dage  | 10 mg, enkeltdosis  | 1,4 gange ⭡\*\* |
| Ezetimib 10 mg OD, 14 dage  | 10 mg OD, 14 dage  | 1,2 gange ⭡\*\*  |
| **Fald i rosuvastatins AUC** |
| **Interagerende lægemiddel, doseringsregime**  | **Rosuvastatin, doseringsregime**  | **Ændring i rosuvastatins 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 rosuvastatindoser; tabellen viser det mest signifikante forhold.

AUC= areal under kurven; OD= en gang daglig; BID =to gange daglig; TID = tre gange daglig; QID = fire gange daglig

De følgende lægemidler/kombinationer havde ikke en klinisk signifikant virkning på AUC-forholdet for rosuvastatin ved samtidig administration: Aleglitazar 0,3 mg i 7 dage; Fenofibrat 67 mg TID i 7 dage; Fluconazol 200 mg OD i 11 dage; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID i 8 dage; Ketoconazol 200 mg BID i 7 dage; Rifampin 450 mg OD i 7 dage; Silymarin 140 mg TID i 5 dage.

**Virkning af rosuvastatin på samtidigt administrerede lægemidler**

Vitamin K-antagonister

Som med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan initiering af behandling eller dosisoptitrering med rosuvastatin 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 kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer bør passende monitorering af INR foranstaltes.

Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling

Samtidig anvendelse af rosuvastatin og et oralt antikonceptivum medførte en stigning i ethinylestradiols 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 hormonsubstitutionsbehandling samtidig; 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

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

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

**Pædiatrisk population**

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Rosuvastatin "Viatris" er kontraindiceret under graviditet og amning.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende passende antikonception.

Graviditet

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

Amning

Begrænset data fra publicerede rapporter indikerer, at rosuvastatin er til stede i human modermælk. Rosuvastatin udskilles i mælken hos rotter. På grund af Rosuvastatin "Viatris"s virkningsmekanisme er der en potentiel risiko for bivirkninger hos spædbarnet. Rosuvastatin "Viatris" er kontraindiceret under amning.

Fertilitet

Der er ingen kendte effekter på fertiliteten efter brug af rosuvastatin.

**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 eller 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 behandling.

**4.8 Bivirkninger**

Rosuvastatins bivirkninger er generelt milde og forbigående. I kontrollerede kliniske undersøgelser måtte færre end 4 % af de patienter, som fik rosuvastatin, udgå af undersøgelserne på grund af bivirkninger.

Bivirkningstabel

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

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*  | Hovedpine Svimmelhed  |  |  | Polyneuropati Hukommelses-tab  | Perifer neuropatiSøvnforstyr­relser (inkl. insomni og mareridt), Myasthenia gravis |
| *Øjne* |  |  |  |  | Okulær myastheni |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  |  |  |  |  | Hoste Dyspnø  |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Obstipation Kvalme Abdominal-smerter  |  | Pancreatitis  |  | Diarré  |
| *Lever og galdeveje*  |  |  | Forhøjede hepatiske transaminaser  | Gulsot Hepatitis  |  |
| *Hud og subkutane væv*  |  | Pruritus Udslæt Urticaria  |  |  | Stevens-Johnson's Syndrom Lægemiddel‑reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv*  | Myalgi  |  | Myopati (inkl. myositis) Rhabdomyolyse,Lupuslignende sygdomssyndrom,Muskelbrud | Artralgi  | Immun-medieret nekrotiseren-de myopati Senelidelser, der under­tiden kompliceres af sene­sprængning |
| *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 (fasteglukose ≥ 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.

Nyrepåvirkninger

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

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

Skeletmuskulaturpåvirkninger

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati (inklusive myositis) og sjældent rhabdomyolyse med og uden akut nyresvigt, hos individer behandlet med rosuvastatin uafhængig af dosis, 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-niveauerne 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 milde, asymptomatiske og forbigående.

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner: seksuel dysfunktion.

Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population

Kreatinkinasestigninger over 10 x øvre grænseværdi 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

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen særlig behandling ved overdosering. I tilfælde af overdosering 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 lever-LDL-receptorer på celleoverfladen og fremmer dermed optagelse og katabolisme af LDL, og det hæmmer syntesen af VLDL i leveren, hvorved det totale antal af VLDL- og LDL-partikler reduceres.

Farmakodynamisk virkning

Rosuvastatin reducerer forhøjet LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglycerider og øger HDL-kolesterol. Det sænker også ApoB, non-HDL-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 non-HDL-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 | non-HDL-C | ApoB | ApoA-I |
| Placebo | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Terapeutisk effekt opnås inden for 1 uge efter behandlingens start, og 90 % af maksimumresponset opnås på 2 uger. Maksimumresponset opnås normalt på 4 uger og opretholdes derefter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rosuvastatin er effektivt hos voksne med hyperkolesterolæmi med eller uden hypertriglyceridæmi og uafhængigt af race, køn og alder og i særlige 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 (gennemsnitligt 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 10 mg, nåede EAS-målet for LDL-C niveauet (< 3 mmol/l).

I en stor undersøgelse af patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi fik 435 individer rosuvastatin fra 20 mg til 80 mg i et design med tvungen titrering. Samtlige doser viste en gavnlig virkning på lipidparametre og behandlingsmål. Efter titrering til en daglig dosis på 40 mg (12 ugers behandling) var LDL-C reduceret med 53 %. Treogtredive procent (33 %) af patienterne nåede EAS 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 den gennemsnitlige LDL-C-reduktion på 22 %.

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

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie (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 aterosklerose (påvist ved CIMT (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 arteria carotis-segmenter 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. Dosen 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 højrisiko-forsøgspersoner (i alt 9.302 forsøgspersoner) med en SCORE-risikoscore ved baseline på ≥ 5 % (ekstrapoleret for at inkludere forsøgspersoner over 65 år) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, 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 placeboforsøgspersonerne med at bruge forsøgsmedicinen på grund af en uønsket hændelse. De mest almindelige uønskede hændelser, der førte til seponering af behandlingen, var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), mavesmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og udslæt (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De mest almindelige uønskede hændelser, der forekom med samme eller højere hyppighed end ved 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 dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie (n=176, 97 drenge og 79 piger), efterfulgt af en 40-ugers (n=173, 96 drenge og 77 piger) ublindet fase med dosistitrering af rosuvastatin, fik patienter i alderen 10 til 17 år (Tanner-stadium II-V, piger mindst ét år efter menarche) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo daglig i 12 uger, hvorefter alle fik rosuvastatin daglig i 40 uger. Ved inklusionen i forsøget var ca. 30 % af patienterne 10 til 13 år og ca. 17 %, 18 %, 40 % og 25 % var henholdsvis på Tanner-stadium 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 kønsmodning (se pkt. 4.4). Dette studie (n=176) egnede sig ikke til sammenligning af sjældne uønskede hændelser.

Rosuvastatin blev også undersøgt hos 198 børn i alderen 6 til 17 år (88 drenge og 110 piger, Tanner-stadium ≤ II-V) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i et 2-årigt studie med open-label-behandling og titrering til måldosis. Startdosis til alle patienter var 5 mg rosuvastatin en gang daglig. Patienter i alderen 6 til 9 år (n = 64) kunne titreres til en maksimal dosis på 10 mg 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, procentvise reduktion (mindste kvadraters metode) i LDL-C i forhold til baseline -43 % (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). De gennemsnitlige, procentvise reduktioner (mindste kvadraters metode) i LDL-C i forhold til baseline var henholdsvis -43 % (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 124 mg/dl), -45 % (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 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, dobbeltblindet, 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 introduktionsfase, 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 afæresebehandling 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), non-HDL-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, non-HDL-C/HDL-C og ApoB/ApoA-1 efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg versus placebo. Reduktionen i LDL-C efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg efter 6 ugers behandling med placebo blev opretholdt igennem 12 ugers kontinuerlig behandling. Én patient oplevede en yderligere reduktion i LDL‑C (8,0 %), Total‑C (6,7 %) og non‑HDL‑C (7,4 %) efter 6 ugers behandling med 40 mg efter optitrering.

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

Hos de 7 evaluerbare børn og unge patienter (i alderen fra 8 til 17 år) fra det ublindede studie med tvungen 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 peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 20 %.

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

Ca. 90 % af rosuvastatindosen udskilles uomdannet i fæces (bestående af absorberet og uabsorberet aktivt stof) og den resterende del i urinen. Ca. 5 % udskilles uomdannet i urinen. Plasmahalveringstiden er ca. 19 timer. Halveringstiden 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 membrantransportøren OATP-C. Denne transportør 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. tofoldig 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-foldig stigning i gennemsnitlig AUC og Cmax. En farmakokinetisk populationsanalyse viste ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk forskel blandt kaukasiere og sorte.

*Nedsat nyrefunktion*

I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nyreinsufficiens havde mild til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatins eller N-desmethyl-metabolittens plasmakoncentration. Hos individer med svær nyreinsufficiens (CrCl < 30 ml/min) sås en 3-foldig stigning i plasmakoncentration og en 9-foldig 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 leverinsufficiens sås intet tegn på en øget eksponering for 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, inklusive rosuvastatin, involverer OATP1B1- og BCRP-transportproteiner. Hos patienter med SLCO1B1 (OATP1B1)- og/eller ABCG2 (BCRP)-genetiske polymorfismer er der risiko for forhøjet rosuvastatineksponering. Individuelle polymorfismer af SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er forbundet med en højere rosuvastatineksponering (AUC) sammenlignet med SLCO1B1 c.521TT- eller ABCG2 c.421CC-genotyperne. Denne specifikke genotypning er ikke fastslået i klinisk praksis, men det anbefales, at patienter, 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 til 17 år og 6 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (i alt 214 patienter) viste, at eksponeringen hos pædiatriske patienter tilsyneladende er sammenlignelig med eller lavere end eksponeringen hos voksne patienter. Rosuvastatineksponeringen var forudsigelig med hensyn til dosis og tid over en 2-årig periode.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Crospovidon

Magnesiumoxid

Magnesiumstearat

Jernoxid, rød (E172)

Filmovertræk

*5 mg*

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin

Jernoxid, gul (E172)

*10 mg, 20 mg og 40 mg*

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning

2 år.

HDPE-beholder

2 år.

Efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid/aluminium/LDPE-tørremiddel – HDPE- og aluminiumsfolieblister.

OPA/aluminium/PVC – aluminiumsblister.

PVC/Aclar – aluminiumsblister.

Pakningsstørrelser: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 og 98 stk.

HDPE-beholder med polypropylen-skruelåg indeholdende et tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 28, 30, 56, 60, 84 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Ireland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 61021

10 mg: 61022

20 mg: 61023

40 mg: 61024

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. marts 2025