

31. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rosval, filmovertrukne tabletter**

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

 29217

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rosval

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg filmovertrukne tablet indeholder 101,86 mg lactosemonohydrat.

Hver 10 mg filmovertrukne tablet indeholder 96,79 mg lactosemonohydrat.

Hver 20 mg filmovertrukne tablet indeholder 193,57 mg lactosemonohydrat.

Hver 40 mg filmovertrukne tablet indeholder 174,98 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

5 mg

Gul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, mærket ‘ROS’ over ‘5’ på den ene side, med en diameter på 7 mm.

10 mg

Pink, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, mærket ‘ROS’ over ‘10’ på den ene side, med en diameter på 7 mm.

20 mg

Pink, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, mærket ‘ROS’ over ‘20’ på den ene side, med en diameter på 9 mm.

40 mg

Pink, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet, mærket ‘ROS’ på den ene side og ‘40’ på den anden side, med dimensionerne 6,8×11,4 mm.

**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 utilstrækkeligt.

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

Rosval 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 én gang daglig hos patienter som ikke tidligere har været i behandling med statiner og patienter som skifter fra andre HMG-CoA reduktase inhibitorer. Valg af startdosis bør indeholde overvejelser omkring den enkelte patients individuelle kolesteroltal og fremtidige risiko for hjertekarsygdom såvel som den mulige risiko for bivirkninger (se nedenfor). Om nødvendigt, kan dosisjustering til næste dosisniveau foretages efter 4 uger (se pkt. 5.1). I lyset af den øgede rapportering af bivirkninger for en dosis på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8), skal en endelig titrering til maksimumdosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt familiær hyperkolesterolæmi) som ikke opnår deres ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutineopfølgning vil blive udført (se pkt. 4.4). Der anbefales specialist overvågning, 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**

Den pædiatriske population bør kun behandles af specialister.

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

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi*

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

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

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

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

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

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

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

40 mg-tabletten er ikke egnet til pædiatriske patienter.

Børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Derfor anbefales Rosval ikke til børn under 6 år.

**Anvendelse hos ældre**

En startdosis på 5 mg anbefales til patienter over 70 år (se pkt. 4.4). Ingen anden dosisjustering er nødvendig på grund af 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 (creatinin clearence <60 ml/min). Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Rosval er kontraindikeret hos patienter med svær nyreinsufficiens i alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

**Dosis hos patienter med leverinsufficiens**

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

**Race**

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

**Genetiske polymorfismer**

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

**Doser hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati**

Anbefalet startdosis er 5 mg hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati (se pkt. 4.4). Doser på 40 mg er kontraindiceret i 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 Rosval 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 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 Rosval afbrydes midlertidigt. I tilfælde, hvor samtidig administration af disse lægemidler og Rosval ikke kan undgås, bør fordele og ulemper ved samtidig behandling samt dosisjustering af Rosval overvejes nøje (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

 Rosval er kontraindikeret:

* til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* i patienter med aktiv leversygdom inklusiv uforklarlige, vedvarende stigninger i serum transaminaser og enhver transaminase stigning som overstiger 3 gange den øvre normale grænseværdi (ULN)
* i patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin clearence <30 ml/min)
* i patienter med myopati
* i patienter med samtidig administration af ciclosporin
* under graviditet og amning samt hos kvinder i den fødedygtige alder som ikke benytter sikker antikonception

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

* moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearence <60 ml/min)
* hypothyreoidisme
* personlig eller familiær arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet set ved fibrat eller anden HMG-CoA reduktasehæmmer
* alkoholmisbrug
* situationer hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau
* asiatiske patienter
* samtidig anvendelse af fibrater

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest og hovedsagelig tubulær af oprindelse) hos patienter behandlet med højere rosuvastatin doser, 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). Evaluering af nyrefunktion bør overvejes ved rutine opfølgning af patienter behandlet med 40 mg.

Skeletmuskulaturpåvirkninger

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati og sjældent rhabdomyolyse, hos individer behandlet med Rosval uafhængig af dosis, 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.

Creatinin kinase måling

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

*Inden behandling*

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

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

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

*Under behandling*

Patienter bør instrueres i straks at melde tilbage ved uforklarlige muskelsmerter, muskelsvaghed eller kramper specielt ved samtidig ubehag eller feber. CK værdier bør måles hos disse patienter. Behandling 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 genopstarte behandlingen med Rosval eller anden HMG-CoA reduktasehæmmer ved laveste dosis med tæt monitorering. Rutine monitorering af CK niveauer hos asymptomatiske patienter er ikke påkrævet.

Der har under behandlingen eller efter seponering af behandlingen med rosuvastatin været sjældne rapporter af immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, herunder rosuvastatin. IMNM er klinisk kendetegnet ved proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, hvilket vedbliver på trods af 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). Rosval bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

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

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

Rosval 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 elektrolyt forstyrrelser; eller ukontrollerede kramper).

Leverpåvirkninger

Som med andre HMG-CoA reduktasehæmmere bør Rosval 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. Rosval bør seponeres eller dosis reduceres ved vedvarende serum transaminaser 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 dosis.

Hos patienter med sekundær hyperkolesterolæmi forårsaget af hypothyreoidisme eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sygdom behandles før behandling med Rosval startes.

Race

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

Proteasehæmmere

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

Lactoseintolerance

Patienter med arvelig galactoseintolerans, Lapp lactase deficiency eller glucose- og galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Interstitiel lungesygdom

Usædvanlige tilfælde af interstitiel lungesygdom er rapporteret med nogle statiner, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan omfatte dyspnø, tør hoste og forværrelse 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 for hyperglykæmi (fasteglucose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m2, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen) skal monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

I JUPITER-studiet var den rapporterede totalt frekvens af diabetes mellitus 2,8 % for rosuvastatingruppen og 2,3 % i placebogruppen, primært hos patienter med fasteglukose på 5,6‑6,9 mmol/l.

Pædiatrisk population

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

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

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger med rosuvasatin, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres nøje. Hvis der opstår symptomer på disse reaktioner, skal straks seponeres, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Hvis patienten udvikler en alvorlig reaktion som f.eks. SJS eller DRESS i forbindelse med anvendelse af Rosval, må behandling med Rosval ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

**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 rosuvastatinkoncentrationer i plasma og øget risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 Tabel 1).

*Ciclosporin*

Ved samtidig behandling med rosuvastatin og ciclosporin var rosuvastatins AUC værdier i gennemsnit 7 gange højere end hos raske frivillige (se Tabel 1). Rosuvastatin er kontraindiceret 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 proteaseinhibitorer øge tilgængeligheden af rosuvastatin kraftigt (se Tabel 1). I et farmakokinetisk studie var samtidig administration af 10 mg rosuvastatin og et kombinationspræparat med to proteaseinhibitorer (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 Rosval og visse proteaseinhibitorkombinationer kan gives efter nøje overvejelse af dosisjusteringer af Rosval 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 Rosval 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, fenofibrater, andre fibrater og lipid sænkende doser (> eller svarende til 1 g/dag) af niacin (nikotinsyre) øger risikoen for myopati, når det gives sammen med HMG-CoA reduktasehæmmere, sandsynligvis fordi de kan give myopati, når de gives alene. Doser på 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 Rosval og 10 mg ezetimib resulterede i en stigning på 1,2 i AUC for rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi (Tabel 1). Ikke desto mindre kan en farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger mellem Rosval og ezetimib ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

**Antacida**

Samtidig dosering af Rosval med 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 Rosval. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

**Erythromycin**

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

**Cytochrom P450 enzymer**

Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser, at rosuvastatin hverken 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 metabolism. 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 Rosval samtidigt med andre lægemidler, der vides at øge eksponeringen for rosuvastatin, bør der foretages dosisjustering af Rosval. Start med en daglig dosis på 5 mg af Rosval, hvis den forventede stigning i eksponering (AUC) er ca. det dobbelte eller højere. Den maksimale daglige dosis af Rosval skal justeres, således at den forventede eksponering for rosuvastatin sandsynligvis ikke vil overstige eksponeringen fra en daglig dosis på 40 mg Rosval taget uden interagerende lægemidler, for eksempel en dosis på 20 mg Rosval sammen med gemfibrozil (en stigning på 1,9 gange), og en dosis på 10 mg Rosval sammen med kombinationen atazanavir/ritonavir (en stigning på 3,1 gange).

|  |
| --- |
| Tabel 1. Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på eksponering for rosuvastatin (AUC, i faldende størrelsesorden) fra publicerede kliniske forsøg |
| Interagerende lægemiddel-dosis-regimen | Rosuvastatin-dosisregimen | Ændring i rosuvastatin AUC\* |
| Ciclosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder | 10 mg OD, 10 dage | 7,1- gange ↑ |
| Regorafenib 160 mg en gang daglig, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 3,8-gange ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dage | 10 mg, enkeltdosis | 3,1- gange ↑ |
| Simeprevir 150 mg OD, 7 dage | 10 mg, enkeltdosis | 2,8- gange ↑ |
| Velpatasvir 100 mg en gang daglig | 10 mg, enkeltdosis | 2,7-gange ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg en gang daglig/ dasabuvir 400 mg to gange daglig, 14 dage | 5 mg, enkeltdosis | 2,6-gange ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg en gang daglig, 11 dage | 10 mg, enkeltdosis | 2,3-gange ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mgen gang daglig, 7 dage | 5 mg en gang daglig, 7 dage | 2,2-gange ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dage | 20 mg OD, 7 dage | 2,1-gange ↑ |
| Clopidrogel 300 mg start fulgt af 75 mg ved 24 timer  | 20 mg, enkeltdosis  | 2-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 ↑ |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dage | 10 mg, enkeltdosis | ↔  |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 dage | 40 mg, 7 dage | ↔  |
| Silymarin 140 mg TID, 5 dage | 10 mg, enkeltdosis | ↔  |
| Fenofibrat 67 mg TID, 7 dage | 10 mg, 7 dage | ↔  |
| Rifampin 450 mg OD, 7 dage | 20 mg, enkeltdosis | ↔  |
| Ketoconazol 200 mg BID, 7 dage | 80 mg, enkeltdosis | ↔  |
| Fluconazol 200 mg OD, 11 dage | 80 mg, enkeltdosis | ↔  |
| Erythromycin 500 mg QID, 7 dage | 80 mg, enkeltdosis | 20% ↓ |
| Baicalin 50 mg TID, 14 dage | 20 mg, enkeltdosis | 47% ↓ |
| \*Data anført som x ganges ændring repræsenterer et simpelt forhold mellem samtidig administration og rosuvastatin alene. Data anført som % ændring repræsenterer % forskel i forhold til rosuvastatin alene. En stigning er anført som "↑", ingen ændring som "↔", et fald som "↓". \*\*Der er udført flere interaktionsstudier med forskellige rosuvastatin-doser; tabellen viser det mest signifikante forholdOD = én gang daglig; BID = to gange daglig; TID = tre gange daglig; QID = fire gange daglig |

**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 Rosval kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer bør passende monitorering af INR foranstaltes.

**Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling (HRT)**

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 og derfor kan en lignende effekt ikke udelukkes. Dog har kombinationen været udbredt hos kvinder i de kliniske undersøgelser og var her veltolereret.

**Andre lægemidler**

Digoxin

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

Fusidinsyre

Interaktionsstudier med rosuvastatin og fusidinsyre er ikke udført.

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

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

Ticagrelor

Ticagrelor kan forårsage nyreinsufficiens og kan påvirke udskillelsen af rosuvastatin via nyrerne, hvilket kan øge risikoen for akkumulering af rosuvastatin. I nogle tilfælde resulterede samtidig administration af ticagrelor og rosuvastatin til nedsat nyrefunktion, øgede CPK-niveauer og rhabdomyolyse. Nyrefunktion og CPK-kontrol anbefales ved samtidig anvendelse af ticagrelor og rosuvastatin.

**Pædiatrisk population**

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Rosval er kontraindikeret under graviditet og amning.

Graviditet

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende passende antikonception.

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

Amning

Rosuvastatin udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om det udskilles i mælken hos mennesker (se pkt. 4.3).

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

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af rosuvastatins indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Baseret på dets farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt at rosuvastatin påvirker denne evne. Med henblik på at føre bil og betjene maskiner, bør der 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.

Liste over bivirkninger i tabelform

Nedenstående liste, der er baseret på data fra kliniske forsøg og omfattende erfaring efter markedsføring, viser bivirkningsprofilen for rosuvastatin. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasse.

Hyppigheden af bivirkningerne opdeles på følgende måde: Almindelig (≥1/100, <1/10); ikke almindelig (≥1/1000, <1/100); sjælden (≥1/10 000, <1/1000); meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Bivirkninger på baggrund af data fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasse  | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| *Blod og lymfesystem* |  |  | Thrombocytopeni |  |  |
| *Immunsystemet* |  |  | Overfølsomhedsreaktioner som f.eks. angioødem  |  |  |
| *Det endokrine system*  | Diabetes mellitus1 |  |  |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser*  |  |  |  |  | Depression  |
| *Nervesystemet*  | Hovedpine, svimmelhed  |  |  | Polyneuropati, hukommelsestab | Perifer neuropati, søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed og mareridt), Myasthenia gravis |
| *Øjne* |  |  |  |  | Okulær myasteni |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  |   | Hoste, dyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* | Obstipation, kvalme, abdominale smerter  |  | Pankreatitis |  | Diarré |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Forhøjede levertransami-naser | Gulsot, hepatitis  |   |
| *Hud og subkutane væv* |  | Udslæt, kløe, nældefeber |  |  | Stevens-Johnson Syndrom, Lægemiddelfrem­kaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi |   | Myopati (herunder myositis)RhabdomyolyseLupus-lignende syndrom Muskelsprængning | Arthralgi | Senelidelser, nogle gange kompliceret ved seneruptur, immun-medieret nekrotiserende myopati |
| *Nyrer og urinveje*  |  |  |  | Hæmaturi |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |   |  | Gynækomasti |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | Astheni  |  |  |  | Ødem  |
| 1 Frekvensen vil afhænge af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglucose > 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen). |

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

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest 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 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.

Skeletmuskulaturpåvirkninger

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati og sjældent rhabdomyolyse, hos individer behandlet med Rosval 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 niveauer er forhøjede (>5xULN) bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

Leverpåvirkning

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

Følgende bivirkninger er rapporteret i forbindelse med nogle statiner:

* Seksuel dysfunktion.
* Usædvanlige tilfælde af interstitiel lungesygdom, især ved langtidsbehandling (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 dosis.

Pædiatrisk population

En højere frekvens af kreatininkinase 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: HMG-CoA reduktasehæmmere, ATC-kode: C10AA07.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

**Tabel 3: Dosisrespons hos patienter med primær hyperkolesterolæmi (type IIa og IIb) (justeret gennemsnitsændring fra baselinien 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 indenfor 1 uge efter behandlingens start og 90 % af maksimum respons opnås på 2 uger. Maksimum respons opnås normalt på 4 uger og opretholdes derefter.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

I et force-titrerings open label studie blev 42 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi evalueret for deres respons på 20-40 mg rosuvastatin. I den samlede population var middel LDL-C reduktionen på 22 %.

I kliniske undersøgelser med et begrænset antal patienter har rosuvastatin vist en additiv effekt i sænkning af triglycerider 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 demonstreret en direkte korrelation mellem nedsættelse af CIMT og reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser. Populationen, som blev undersøgt i METEOR, er i lavrisikogruppen for koronar hjertesygdom og repræsenterer ikke målpopulationen for rosuvastatin 40 mg. En dosis på 40 mg bør kun ordineres til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for hjertekarsygdom (se pkt. 4.2).

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

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

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

I en post-hoc-analyse af en undergruppe af forsøgspersoner med høj risiko, en Framingham-risikoscore ved baseline på > 20 %, (1.558 forsøgspersoner) var der en signifikant reduktion i det kombinerede endpoint af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt (p=0,028) ved rosuvastatinbehandling i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion i hændelseshyppigheden pr. 1.000 patientår var 8,8. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (p=0,193). I en post-hoc-analyse af en undergruppe af høj-risiko forsøgspersoner (ialt 9.302 forsøgspersoner) med en SCORE-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 placeboforsøgspersoner 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 dobbelblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret 12-ugers multicenterstudie (n=176, 97 drenge og 79 piger), efterfulgt af en 40-ugers (n=173, 96 drenge og 77 piger) open-label dosistitreringsfase for rosuvastatin, fik patienter i alderen 10-17 år (Tanner Stage II-V, kvinder mindst ét år efter menarche) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo daglig i 12 uger, hvorefter alle fik rosuvastatin daglig i 40 uger. Ved inklusionen i forsøget var ca. 30 % af patienterne 10-13 år og ca. 17 %, 18 %, 40 % og 25 % var henholdsvis på Tanner Stage II, III, IV og V.

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

Efter den 40-ugers open-label-titrering til måldosis ved doser på op til maksimalt 20 mg én gang daglig havde 70 ud af 173 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 uønskede hændelser.

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 daglig. Patienter i alderen 6 til 9 år (n = 64) kunne titreres til en maksimal dosis på 10 mg én gang daglig, og patienter i alderen 10 til 17 år (n = 134) til en maksimal dosis på 20 mg én gang daglig.

Efter 24 måneders behandling med rosuvastatin var den gennemsnitlige, procentvise reduktion i LDL-C i forhold til baseline -43 % (beregnet ved mindste kvadraters metode) (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). I de enkelte aldersgrupper var den gennemsnitlige, procentvise reduktioner i LDL-C i forhold til baseline henholdsvis -43 % (beregnet ved mindste kvadraters metode) (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 daglig versus placebo hos 14 børn og unge (i alderen fra 6 til 17 år) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Studiet omfattede en 4-ugers kostkontrolleret optrapningsfase, hvor patienterne blev behandlet med rosuvastatin 10 mg, en overkrydsningsfase, der bestod af en behandlingsperiode på 6 uger med rosuvastatin 20 mg med en forudgående eller efterfølgende 6-ugers behandlingsperiode med placebo, og en 12-ugers vedligeholdelsesfase, hvor alle patienter blev behandlet med rosuvastatin 20 mg. De patienter, som var i ezetimib- eller aferesebehandling ved studiets start, fortsatte denne behandling under hele studiet.

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

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

Biotransformation

Rosuvastatin undergår begrænset metabolisering (ca. 10 %). *In vitro* metabolisme undersøgelser 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 lakton metabolitterne. 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 reduktase aktivitet.

Elimination

Ca. 90 % af rosuvastatin dosis udskilles uomdannet i fæces (bestående af absorberet og u­ab­sorberet stof) og den resterende del i urinen. Ca. 5 % udskilles uomdannet i urinen. Plasmaudskillelseshalveringstiden er ca. 19 timer. Plasmaudskillelseshalveringstiden stiger ikke ved højere doser. Den geometriske middelplasmaclearence er ca. 50 liter/time (variationskoefficient 21,7 %). Som med andre HMG-CoA reduktasehæmmere involverer rosuvastains leveroptagelse membrantransporteren OATP-C. Denne transporter er vigtig for rosuvastatins leverelimination.

Linearitet/non-linearitet

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

Særlige grupper

*Alder og køn*

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

*Race*

Farmakokinetiske studier viser en ca. fordoblet stigning i 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.

*Nyreinsufficiens*

I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nyreinsufficiens, havde mild til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatins eller N-desmethyl metabolittens plasmakoncentration. Hos individer med svær nyreinsufficiens (CrCl < 30 ml/min) sås en 3-foldig stigning i 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.

*Leverinsufficiens*

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

*Genetiske 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 Rosval.

Pædiatrisk population

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitets potentiale. Specifikke tests for påvirkning af hERG er ikke blevet undersøgt. Bivirkninger, som ikke blev set i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer, var følgende: 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

Mikrokrystallinsk cellulose

Silica, kolloid, vandfri

Crospovidon

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose Macrogol (PEG)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Triacetin

Talcum

Glycerol

Polyvinylalkohol-del, hydrolyseret

Gul jernoxid (E172) (kun 5 mg)

Rød jernoxid (E172) (10 mg, 20 mg og 40 mg)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 OPA-Al-PVC/Al blister

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Laboratorios Liconsa, S.A.

C/Dulcinea s/n

28805 Alcalá de Henares, Madrid

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 53956

10 mg: 53957

20 mg: 53958

40 mg: 53959

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. juli 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 31. oktober 2024