

28. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Roswera, filmovertrukne tabletter**

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

 27260

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Roswera

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rosuvastatin (som rosuvastatincalcium).

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

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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 41,9 mg lactose.

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 41,9 mg lactose.

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 62,9 mg lactose.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 83,8 mg lactose.

Hver 30 mg filmovertrukket tablet indeholder 125,7 mg lactose.

Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 167,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg: Hvide, runde (diameter 7 mm), let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og præget med tallet 5 på den ene side.

10 mg: Hvide, runde (diameter 7,5 mm), let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og præget med tallet 10 på den ene side.

15 mg: Hvide, runde (diameter 9 mm), let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og præget med tallet 15 på den ene side.

20 mg: Hvide, runde (diameter 10 mm), filmovertrukne tabletter med skrå kanter.

30 mg: Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter med en delekærv på begge sider (dimensioner 15 mm×8 mm). Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

40 mg: Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter (dimensions 16 mm×8,5 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hyperkolesterolæmi

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

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

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

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

Roswera kan gives på ethvert tidspunkt af dagen, med eller uden mad.

Ikke alle tabletstyrker af Roswera er nødvendigvis tilgængelige

Behandling af hyperkolesterolæmi

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

Set i lyset af den øgede rapportering af bivirkninger for en dosis på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8) skal en endelig titrering til 30 mg eller til maksimal dosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med alvorlig hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt hos dem med familiær hyperkolesterolæmi), som ikke opnår det ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutineopfølgning vil blive udført (se pkt. 4.4).

Der anbefales specialistovervågning, når doser på 30 mg eller 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 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 dosisinterval 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 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 en gang daglig.

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

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

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

*Børn under 6 år*

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

Anvendelse hos ældre

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

Dosis hos patienter med nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens.

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

Dosis hos patienter med leverinsufficiens

Hos patienter med Child-Pugh-score på 7 eller derunder er der ikke set en øgning i systemisk eksponering af rosuvastatin. Hos individer med Child-Pugh-score på 8 og 9 er der dog set en øget systemisk eksponering (se pkt. 5.2). En evaluering af nyrefunktionen bør overvejes hos disse patienter (se pkt. 4.4). Der er ingen erfaring hos individer med Child-Pugh-score over 9. Roswera er kontraindiceret 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 til patienter af asiatisk oprindelse. Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret til disse patienter.

Genetisk polymorfi

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

Dosering til patienter med prædisponerende faktorer for myopati

Den anbefalede startdosis er 5 mgtil patienter med prædisponerende faktorer for myopati (se pkt. 4.4). Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret til visse af disse patienter (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin er et substrat af forskellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risikoen for myopati (herunder rhabdomyolyse) øges, når rosuvastatin administreres samtidigt med visse lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af rosuvastatin på grund af interaktioner med disse transportproteiner (f.eks. ciclosporin og visse proteaseinhibitorer, herunder kombinationer af ritonavir 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**

Roswera 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, herunder uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver serumtransaminasestigning, som overstiger 3 gange den øvre normale grænseværdi (ULN)
* hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min)
* hos patienter med myopati
* samtidig kombination af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5)
* hos patienter, der samtidig får ciclosporin
* under graviditet og amning og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender passende antikonception.

Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret til patienter med prædisponerende faktorer for myopati/rhabdomyolyse. Sådanne faktorer omfatter:

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

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri, påvist ved teststrimmel, af hovedsagelig tubulær 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 ved en dosis på 40 mg. Evaluering af nyrefunktion bør overvejes ved rutineopfølgning af patienter behandlet med en dosis på 30 mg eller 40 mg.

Påvirkninger af skeletmuskulaturen

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

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

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Roswera 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 hvis der er en anden mulig grund til CK-øgning, som kan påvirke resultatet. Hvis CK-niveauerne er markant forhøjede ved baselinie (>5 x ULN) bør en bekræftende test udføres indenfor 5-7 dage. Hvis den gentagne test bekræfter en baselinie på CK >5 x ULN bør behandling ikke startes.

Inden behandling

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

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

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

Under behandling

 Patienter bør instrueres i straks at melde tilbage ved uforklarlige muskelsmerter, -svaghed eller -kramper, specielt ved samtidig utilpashed eller feber. CK-værdier bør måles hos disse patienter. Behandling skal seponeres, hvis CK-værdierne er markant forhøjede (> 5 x ULN) eller ved alvorlige muskelsymptomer med daglig ubehag (også hvis CK-niveauer er ≤ 5 x ULN). Hvis symptomerne forsvinder og CK-niveauerne normaliseres, bør det overvejes at genopstarte behandlingen med Roswera eller anden HMG-CoA-reduktasehæmmer ved laveste dosis med tæt monitorering. Rutinemonitorering af CK-niveauer hos asymptomatiske patienter er ikke påkrævet. Der har været meget sjældne rapporter om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, herunder rosuvastatin. IMNM er klinisk kendetegnet ved proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, hvilket vedbliver på trods af seponering af statinbehandling.

 I kliniske studier var der ikke tegn på øget påvirkning af skeletmuskulaturen hos det lille antal patienter, der fik rosuvastatin og anden samtidig behandling. Dog er der set en stigning i incidensen af myositis og myopati hos patienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere sammen med fibrinsyrederivater inklusive gemfibrozil, ciclosporin, nikotinsyre, azol-antifungalmidler, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati, når det gives sammen med nogle HMG-CoA-reduktase­hæmmere. Derfor frarådes kombinationen af Roswera og gemfibrozil. Fordelen ved yderligere ændringer af lipidniveauerne ved kombineret brug af Roswera og fibrater eller niacin bør opvejes nøje mod de potentielle risici ved disse kombinationer. Dosis på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af et fibrat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rosuvastatin 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 at være essentiel, skal statinbehandlingen seponeres under behandlingen med fusidinsyre. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, som fik fusidinsyre og statiner samtidigt (se pkt. 4.5). Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer på muskelsvækkelse, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandling kan genetableres syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre.

I ganske særlige tilfælde, hvor der er behov for forlænget systemisk behandling med fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal der tages stilling til behovet for samtidig administration af Roswera og fusidinsyre fra gang til gang og under tæt lægeligt opsyn.

 Roswera 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 forstyrrelser, endokrine forstyrrelser eller elektrolytforstyrrelser eller ukontrollerede kramper).

Leverpåvirkninger

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

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

Race

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

Proteasehæmmere

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

Interstitiel lungesygdom

Usædvanlige tilfælde af interstitiel lungesygdom er rapporteret med nogle statiner, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Tilstedeværende symptomer kan omfatte dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandling med statiner seponeres.

Diabetes mellitus

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

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

Pædiatrisk population

Vurdering af lineær vækst (højde), vægt, BMI (*Body Mass Index*) og sekundære indikationer på seksuel modning ifølge Tanner Stage hos pædiatriske patienter i alderen 6 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 Roswera straks seponeres, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes.

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

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

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

Virkning af samtidigt administrerede lægemidler på rosuvastatin

*Transportproteininhibitorer*

Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, herunder leveroptagelsestransporteren OATP1B1 og efflux-transporteren BCRP. Samtidig administration af rosuvastatin og lægemidler, der er inhibitorer for disse transportproteiner, kan medføre øgede rosuvastatin-koncentrationer i plasma og øget risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 Tabel 1).

*Ciclosporin*

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

*Proteasehæmmere*

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

*Gemfibrozil og andre lipidsænkende produkter*

Samtidig behandling med rosuvastatin og gemfibrozil medførte en 2-foldig stigning i rosuvastatins Cmax og AUC (se pkt. 4.4).

På baggrund af data fra specifikke interaktionsstudier forventes der ingen farmakokinetisk relevante interaktioner med fenofibrat, mens der kan indtræffe en farmakodynamisk interaktion. Gemfibrozil, phenofibrater, andre fibrater og lipidsænkende doser (> eller svarende til 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) øger risikoen for myopati, når det gives sammen med HMG-CoA-reduktasehæmmere, sandsynligvis fordi de kan give myopati, når de gives alene. Doser på 30 mg og 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse patienter bør også starte på 5 mg dosis.

*Ezetimib*

Samtidig anvendelse af 10 mg rosuvastatin og 10 mg ezetimib resulterede i en stigning på 1,2 i AUC for rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi (Tabel 1). Ikke desto mindre kan en farmakodynamisk interaktion, i form af bivirkninger Roswera og ezetimib ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

*Antacida*

Samtidig dosering af rosuvastatin og en syreneutraliserende suspension af aluminium og magnesiumhydroxid medførte et fald i rosuvastatins plasmakoncentration med ca. 50 %. Dette blev mindsket, når antacida blev doseret 2 timer efter Roswera.

Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

*Erythromycin*

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

*Cytochrom P450 enzymer*

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

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

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

*Ticagrelor*

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

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

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

Følgende lægemidler/kombinationer havde ingen klinisk signifikant effekt på rosuvastatins AUC‑ratio ved samtidig administration:

Aleglitazar 0,3 mg 7 dages dosering; Fenofibrat 67 mg 7 dages TID dosering; Fluconazol 200 mg 11 dages OD dosering; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dages BID dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dages BID dosering; Rifampin 450 mg 7 dages OD dosering; Silymarin 140 mg 5 dages TID dosering.

Virkning af rosuvastatin på samtidigt administrerede lægemidler

*K-vitaminantagonister*

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

*Oral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling (HRT)*

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

*Andre lægemidler*

*- Digoxin*

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

- *Fusidinsyre*Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan øges ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge) er endnu ikke kendt. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, der har fået denne kombination. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med rosuvastatin seponeres under behandlingen med fusidinsyre (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Rosuvastatin er kontraindiceret under graviditet og amning.

Graviditet

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende passende antikonception.

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

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

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Bivirkningstabel

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

* Meget almindelig (≥1/10)
* Almindelig (≥1/100 til <1/10)
* Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/1.000)
* Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
* Meget sjælden (<1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)

**Tabel 2: Bivirkninger baseret på data fra kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring**

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

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nyrepåvirkning*

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

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

*Påvirkning af skeletmuskulaturen*

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, f.eks. myalgi, myopati (inklusive myositis) og sjældent rhabdomyolyse, med og uden akut nyresvigt, hos personer behandlet med rosuvastatin 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 lette, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-niveauer er forhøjede (> 5 x ULN), bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

*Leverpåvirkning*

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

 De følgende bivirkninger er blevet rapporteret for nogle statiner:

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

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

Pædiatrisk population

En højere frekvens af kreatinkinase > 10 x ULN og muskelsymptomer efter motion eller øget fysisk aktivitet blev observeret hyppigere i et 52-ugers klinisk forsøg med børn og unge end hos voksne (se pkt. 4.4). I andre henseender var sikkerhedsprofilen for rosuvastatin den samme hos børn og unge som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, HMG-CoA reduktasehæmmere, ATC-kode: C 10 AA 07

Virkningsmekanisme

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

Rosuvastatin øger antallet af LDL-receptorer på celleoverfladen i leveren og fremmer dermed optagelse og katabolisering af LDL og det hæmmer den hepatiske syntese af VLDL, 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 ligeledes forholdene LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C og nonHDL-C/HDL-C samt ApoB/ApoA-I.

**Tabel 3. Dosisresponshos patienter med primær hyperkolesterolæmi (type IIa og IIb) (justeret gennemsnitsændring fra basis i procent)**

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

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

I et multi-center, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret klinisk studie (METEOR) blev 984 patienter mellem 45 og 70 år og med lav risiko for koronar hjertesygdom (defineret som Framingham risiko <10 % over 10 år), med et gennemsnitlig LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk atherosklerose (påvist ved Carotid Intima Media Thickness) randomiseret til 40 mg rosuvastatin en gang daglig eller placebo i 2 år. Sammenlignet med placebo nedsatte rosuvastatin signifikant hastigheden af progressionen af den maksimale CIMT for de 12 carotide arteriesegmenter med ‑0,0145 mm/år [95 % konfidensinterval -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Ændringen fra basis var ‑0,0014 mm/år (-0,12 %/år [ikke signifikant]) for rosuvastatin sammenlignet med en progression på +0,0131 mm/år (1,12 %/år (p<0,0001)) for placebo. Der er endnu ikke påvist en direkte korrelation mellem nedsættelse af CIMT og reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser. Populationen, som blev undersøgt i METEOR, er i lavrisikogruppen for koronar hjertesygdom og repræsenterer ikke målpopulationen for rosuvastatin 40 mg. En dosis på 40 mg bør kun ordineres til patienter med alvorlig hyperkolesterolæmi og med høj risiko for hjertekarsygdom (se pkt. 4.2).

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

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

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

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

I JUPITER- studiet måtte behandling med forsøgsmedicin seponeres på grund af en bivirkning hos 6,6 % af deltagerne, der fik rosuvastatin, *versus* 6,2 % for placebo. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), abdominalsmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og udslæt (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De mest almindelige bivirkninger med en forekomst, der er højere end eller svarende til forekomsten ved placebo, var urinvejsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasopharyngitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), rygsmerter (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) og myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pædiatrisk population

I et 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 en gang daglig havde 70 ud af 173 patienter (40,5 %) opnået LDL-C-målet på under 2,8 mmol/l.

Efter 52 ugers forsøgsbehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 4,4). Dette studie (n=176) egnede sig ikke til sammenligning af sjældne uønskede hændelser.

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

Efter 24 måneders behandling med rosuvastatin var den gennemsnitlige, procentvise reduktion 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 lipoproteinvariabler: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Disse ændringer var alle i retning af forbedret lipidrespons og blev fastholdt over 2 år.

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

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

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

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

Hos de 7 evaluerbare børn og unge patienter (i alderen fra 8 til 17 år) fra det åbne studie med tvunget titrering med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (se ovenfor), var den procentvise reduktion i LDL-C (21,0 %), Total-C (19,2 %) og non-HDL-C (21,0 %) fra baseline efter 6 ugers behandling med rosuvastatin 20 mg konsistent med det, der blev observeret i det 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 oplysninger 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 i leveren, det primære organ for kolesterolsyntese og LDL-C-clearence. Rosuvastatins distributionsvolumen er ca. 134 l. Rosuvastatin er bundet ca. 90 % til plasmaproteiner, hovedsagelig til albumin.

Biotransformation

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

N-desmethylmetabolitten er ca. halvt så aktiv som rosuvastatin, hvorimod lactonformen betragtes som klinisk inaktiv. Rosuvastatin tegner sig for mere end 90 % af den cirkulerende HMG-CoA-reduktasehæmmer-aktivitet.

Elimination

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

Linearitet/ 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 virkning på rosuvastatins farmakokinetik hos voksne.

Eksponeringen hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi synes at være den samme eller lavere end hos voksne patienter med dyslipidæmi (se "Pædiatrisk population" nedenfor).

*Race*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Genetiske polymorfismer*

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

*Pædiatrisk population*

To farmakokinetiske studier med rosuvastatin (givet som tabletter) hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år 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**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Specifikke tests for påvirkning af hERG er ikke blevet undersøgt. Bivirkninger, som ikke blev set i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksponeringsniveauer lignende kliniske eksponeringsniveauer, var følgende: I 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. I et præ- og postnatalt forsøg med rotter kunne reproduktionstoksicitet ses ud fra reduceret kuldstørrelse, vægten af kuldet og afkommets overlevelse. Disse virkninger blev observeret ved maternelt toksiske doser ved systemisk eksponering flere gange over det terapeutiske eksponeringsniveau.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Butyleret methacrylatcopolymer copolymer

**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, i æske.

Pakningsstørrelser

10, 14, 20, 28, 30, 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**

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann Str. 5

27472 Cuxhaven

Tyskland

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175 (postadr.)

Medborgarplatsen 25 (besøgsadr.)

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 46935

10 mg: 46936

15 mg: 46937

20 mg: 46938

30 mg: 46939

40 mg: 46940

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. juli 2023