

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rosuvastatin Glenmark 5 mg filmdrasjerte tabletter

Rosuvastatin Glenmark 10 mg filmdrasjerte tabletter

Rosuvastatin Glenmark 20 mg filmdrasjerte tabletter

Rosuvastatin Glenmark 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder enten 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

5 mg: Hver tablett inneholder 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 17,43 mg laktosemonohydrat.

10 mg: Hver tablett inneholder 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 34,87 mg laktosemonohydrat.

20 mg: Hver tablett inneholder 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 69,73 mg laktosemonohydrat.

40 mg: Hver tablett inneholder 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 139,47 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

5 mg tablett:

Rosuvastatin Glenmark 5 mg er rosa, filmdrasjerte, runde tabletter med størrelse på ca. 4,5 mm merket med "G" på den ene siden og "C" på den andre siden av tablett.

10 mg tablett:

Rosuvastatin Glenmark 10 mg er rosa, filmdrasjerte, runde tabletter med størrelse på ca. 5,5 mm, merket med "G" på den ene siden og "D" på den andre siden av tablett.

20 mg tablett:

Rosuvastatin Glenmark 20 mg er rosa, filmdrasjerte, runde tabletter med størrelse på ca. 7,0 mm, merket med "G" på den ene siden og "O" på den andre siden av tablett.

40 mg tablett:

Rosuvastatin Glenmark 40 mg er rosa, filmdrasjerte, ovale tabletter med størrelse på ca. 11,6 x 7,0 mm, merket med "G 264" på den ene siden og "40" på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hyperkolesterolemi

Voksne, ungdom og barn fra 6 år med primær hyperkolesterolemi (type IIa, inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi) eller kombinert dyslipidemi (type IIb) som tillegg til diett når effekten av diett og annen ikke-farmakologisk behandling (for eksempel mosjon, vektreduksjon) er utilstrekkelig.

Voksne, ungdom og barn fra 6 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi som et tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (for eksempel LDL-aferease) eller hvis slik behandling ikke er egnet.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser

Profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som antas å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som supplement til korrigering av andre risikofaktorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Før behandlingsstart skal pasienten settes på en standard kolesterolsenkende diett, som skal fortsette under behandlingen. Gjeldende retningslinjer brukes for å individualisere dosering i henhold til behandlingsmål og pasientens respons.

Rosuvastatin Glenmark kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat.

Behandling av hyperkolesterolemi

Anbefalt startdose er 5 mg eller 10 mg peroralt én gang daglig hos både statin-naive pasienter eller pasienter som er overført fra en annen HMG-CoA-reduktasehemmer. Ved valg av startdose skal pasientens kolesterolnivå og fremtidig kardiovaskulær risiko tas med i vurderingen, i tillegg til mulig risiko for bivirkninger (se under). Hvis nødvendig, kan en dosejustering til neste doseringsnivå gjøres etter 4 uker (se pkt. 5.1). I lys av den økende rapporteringen av bivirkninger for dosen på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se pkt. 4.8), skal en endelig titrering til maksimaldose på 40 mg kun vurderes hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi med høy risiko for hjertekarsykdom (spesielt de med familiær hyperkolesterolemi) som ikke når behandlingsmålet med 20 mg og som blir rutinemessig fulgt opp (se pkt. 4.4). Det anbefales at dosering med 40 mg startes i samråd med spesialist.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser

I studien av kardiovaskulær hendelsesrisikoreduksjon var den anvendte dosen 20 mg daglig (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn skal kun utføres av en spesialist.

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år (Tanner-stadium <II-V)

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er normal startdose 5 mg daglig.

- Hos barn fra 6 til 9 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er normalt doseområde 5–10 mg peroralt én gang daglig. Sikkerhet og effekt ved bruk av doser over 10 mg er ikke undersøkt hos denne populasjonen.

- Hos barn fra 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er normalt doseområde 5–20 mg peroralt daglig. Sikkerhet og effekt ved bruk av doser over 20 mg er ikke undersøkt hos denne populasjonen.

Titring skal utføres i samsvar med individuell respons og toleranse hos pediatriske pasienter, som anbefalt av retningslinjene for behandling av barn (se pkt. 4.4). Barn og ungdom bør settes på standard kolesterolsenkende diett før behandlingen med rosuvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandlingen med rosuvastatin.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos barn fra 6 til 17 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi er anbefalt maksimumsdose 20 mg én gang daglig.

Det anbefales en startdose på 5-10 mg én gang daglig avhengig av alder, vekt og tidligere statinbruk. Titring til maksimumsdosen på 20 mg én gang daglig skal utføres i samsvar med individuell respons og toleranse hos barn, som anbefalt i retningslinjene for behandling av barn (se pkt. 4.4). Barn og ungdom bør settes på standard kolesterolsenkende diett før behandlingen med rosuvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandlingen med rosuvastatin.

Det er begrenset erfaring med andre doser enn 20 mg i denne populasjonen.

40 mg tabletter er ikke egnet for bruk til barn.

Barn under 6 år

Sikkerhet og effekt hos barn under 6 år har ikke blitt undersøkt. Rosuvastatin er derfor ikke anbefalt for bruk hos barn under 6 år.

Bruk hos eldre

En startdose på 5 mg er anbefalt for pasienter >70 år (se pkt. 4.4). Ingen annen dosejustering er nødvendig på grunn av alder.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt startdose er 5 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/min). Dosen på 40 mg er kontraindisert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av rosuvastatin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon i alle doser (se pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke sett økning i systemisk eksponering av rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh-score på 7 eller under. Det er imidlertid sett økt systemisk eksponering hos pasienter med Child-Pugh-score på 8 og 9 (se pkt. 5.2). En evaluering av nyrefunksjonen bør overveies hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Det er ingen erfaring med pasienter med Child-Pugh-score over 9. Rosuvastatin er kontraindisert til pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Etnisitet

Det er sett økt systemisk eksponering hos asiater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalt startdose er 5 mg for pasienter med asiatisk opprinnelse. Doser på 40 mg er kontraindisert hos denne pasientgruppen.

Genetisk polymorfisme

Spesifikke typer av genetisk polymorfisme kan føre til økt eksponering av rosuvastatin (se pkt. 5.2). Det anbefales en lavere daglig dose Rosuvastatin Glenmark når slike spesifikke typer polymorfisme er påvist.

Dosering til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati

Anbefalt startdose er 5 mg til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati (se pkt. 4.4).

Dosen på 40 mg er kontraindisert hos enkelte av disse pasientene (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin er et substrat for forskjellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risiko for myopati (inkludert rabdomyolyse) øker når Rosuvastatin Glenmark administreres sammen med enkelte legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin pga. interaksjoner med transportproteiner (f.eks. ciklosporin og enkelte proteasehemmere inkludert kombinasjoner av ritonavir med atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir, se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det er mulig bør alternative legemidler vurderes, og om nødvendig bør midlertidig seponering av Rosuvastatin Glenmark overveies. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og Rosuvastatin Glenmark er uunngåelig, bør nytte/risiko ved samtidig behandling og dosejustering av Rosuvastatin Glenmark vurderes nøye (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Rosuvastatin Glenmark er kontraindisert:

- hos pasienter med overfølsomhet overfor rosuvastatin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6. 1.
- hos pasienter med aktiv leversykdom inkludert uforklarlig, vedvarende økninger av serumtransaminaser og enhver serumtransaminaseøkning som overstiger 3 ganger øvre normalgrense (ULN)
- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min)
- hos pasienter med myopati
- hos pasienter som får samtidig behandling med kombinasjonen sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).
- hos pasienter som får samtidig ciklosporin
- under graviditet og amming, og til kvinner i fertil alder som ikke bruker egnet prevensjon.

Dosen på 40 mg er kontraindisert hos pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreose
- personlig anamnese eller familiær anamnese med arvelig muskelsykdom
- tidligere muskeltoksisitet ved bruk av en annen HMG-CoA-reduktasehemmer eller fibrater
- alkoholmisbruk
- situasjoner der økt plasmanivå kan forekomme
- asiatiske pasienter
- samtidig bruk av fibrater.

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på nyrene

Hos pasienter behandlet med høye doser rosuvastatin ble det, spesielt med 40 mg, ved bruk av urinprøver (såkalt dipstick-testing) observert proteinuri hovedsakelig av tubulær opprinnelse. I de fleste tilfellene var dette forbigående eller periodisk. Proteinuri er ikke vist å være tegn på akutt eller progressiv nyresykdom (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har rapporteringsgraden for alvorlige nyrehendelser vært høyere for dosen på 40 mg. En evaluering av nyrefunksjonen bør vurderes ved rutineoppfølging av pasienter som behandles med 40 mg.

Effekt på skjelettmuskulaturen

Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, hos pasienter som behandles med rosuvastatin, uavhengig av dose, men spesielt med doser >20 mg. Svært sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved bruk av ezetimib i kombinasjon med HMG-CoA-reduktasehemmere. En farmakodynamisk interaksjon kan ikke utelukkes (se pkt. 4.5), og forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling.

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er rapporteringsgraden for rabdomyolyse etter markedsføring av Rosuvastatin Glenmark høyere for dosen på 40 mg.

Kreatinkinasemåling

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter anstrengende trening eller i nærvær av annen mulig årsak til CK-økning som kan villedde tolkningen av resultatet. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet ved baseline (>5xULN), bør det tas en bekreftende test i løpet av 5–7 dager. Hvis den andre testen bekrefter en CK-verdi på >5xULN, bør behandlingen ikke startes.

Før behandling

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, bør rosuvastatin forskrives med forsiktighet til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- personlig anamnese eller familiær anamnese med arvelig muskelsykdom
- tidligere muskeltoksisitet ved bruk av en annen HMG-CoA-reduktasehemmer eller fibrater
- alkoholmisbruk
- alder >70 år
- situasjoner der økt plasmanivå kan forekomme (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2)
- samtidig bruk av fibrater.

Hos slike pasienter bør risikoen ved behandling overveies i forhold til mulig nytte, og klinisk overvåkning anbefales. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet ved baseline (>5xULN), bør man ikke starte behandlingen.

Under behandling

Pasienter skal anmodes om å rapportere uforklarlige muskelsmerter, muskelsvakhet eller muskelkramper umiddelbart, spesielt hvis dette assosieres med malaise eller feber. CK-nivåer bør måles hos disse pasientene. Behandling bør opphøre hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet (>5xULN) eller hvis muskelsymptomene er alvorlige og forårsaker daglig ubehag (selv om CK-nivåene er ≤5xULN). Dersom symptomene går over og CK-nivåene returnerer til det normale, kan det overveies å starte behandling med rosuvastatin eller en annen HMG-CoA-reduktasehemmer igjen med laveste dose og nøye overvåkning. Rutineovervåkning av CK-nivåer hos asymptomatiske pasienter er ikke nødvendig. Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med statiner, inkludert rosuvastatin. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatininkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Det var ingen holdepunkter for økte skjelettmuskeleffekter hos det lave antallet pasienter i kliniske studier som fikk rosuvastatin samtidig med annen behandling. Det er imidlertid sett en økning i myositt og myopati hos pasienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med fibrater inkl. gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyre, azolantimykotika, proteasehemmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øker risikoen for myopati når det blir gitt samtidig med enkelte HMG-CoA-reduktasehemmere. Derfor anbefales ikke en kombinasjon av rosuvastatin og gemfibrozil. Nytten av videre endring i lipidnivåene ved kombinert bruk av rosuvastatin med fibrater eller niacin

bør nøye veies mot potensiell risiko ved slike kombinasjoner. Dosen på 40 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.5 og 4.8)

Rosuvastatin skal ikke gis samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter hvor behandling med systemisk fusidinsyre anses påkrevd, skal statinbehandling seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som fikk både fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasienter skal rådes til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de opplever symptomer som muskelsvakhet, -smerte eller -ømheter. Statinbehandling kan gjenopptas syv dager etter den siste dosen med fusidinsyre. I spesielle tilfeller hvor langvarig administrering av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal nødvendigheten av samtidig administrering av rosuvastatin og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle og under nøye medisinsk overvåking.

Rosuvastatin bør ikke brukes av pasienter med akutt alvorlig tilstand som tyder på myopati eller som predisponerer for utvikling av nyresvikt sekundært til rabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotensjon, større kirurgiske inngrep, traumer, alvorlig metabolsk-, endokrin- og elektrolyttforstyrrelse, eller ukontrollerte anfall)

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Rosuvastatin Glenmark skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert ved bruk av rosuvastatin. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår skal Rosuvastatin Glenmark seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller DRESS ved bruk av Rosuvastatin Glenmark, må ikke behandling med Rosuvastatin Glenmark på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Effekt på leveren

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, bør rosuvastatin brukes med forsiktighet hos pasienter som konsumerer store mengder alkohol og/eller har en historikk som inkluderer leversykdom.

Det anbefales at leverfunksjonstester utføres forut for og 3 måneder etter behandlingsstart. Behandling med rosuvastatin bør avsluttes eller dosen reduseres hvis serumtransaminasenivåene er høyere enn 3 ganger øvre normalgrense. Rapporteringsgraden for alvorlige hepatiske hendelser (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) ved bruk etter markedsføring er høyere for dosen på 40 mg.

Hos pasienter med sekundær hyperkolesterolemi forårsaket av hypotyreose eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sykdommen behandles før behandling med rosuvastatin starter.

Etnisitet

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

Proteasehemmere

Det er observert økt systemisk eksponering av rosuvastatin hos pasienter som får rosuvastatin samtidig med forskjellige proteasehemmere i kombinasjon med ritonavir. Både nytten med lipidsenkning ved bruk av rosuvastatin til HIV-pasienter som får proteasehemmere og potensialet for økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin ved behandlingsstart og opptitrering av rosuvastatindoser hos

pasienter som behandles med proteasehemmere bør vurderes. Samtidig behandling med visse proteasehemmere anbefales ikke med mindre ikke rosuvastatindosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Laktoseintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Interstitiell lungesykdom

Det er blitt rapportert om enkelte tilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.8). Presentasjonssymptomer kan omfatte dyspné, uproduktiv hoste og forverret helse generelt (utmattelse, vekttap og feber). Hvis man har mistanke om at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Det foreligger noe dokumentasjon som tyder på at statiner som en klasse øker blodglukose, og hos enkelte pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan gi et nivå av hyperglykemi der en formell diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner, og bør derfor ikke være noen grunn til å stoppe statinbehandlingen.

Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², økte triglyserider, hypertensjon) bør kontrolleres både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer

I JUPITER-studien var den rapporterte totale frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % med rosuvastatin og 2,3 % med placebo, hovedsakelig hos pasienter med fastende glukose på 5,6 til 6,9 mmol/l.

Pediatrik populasjon

Evalueringen av lineær vekst (høyde), vekt, BMI (kroppsmasseindeks) og sekundære kjennetegn på seksuell modning i henhold til Tanner-stadium hos barn fra 6 til 17 år som tar rosuvastatin, er begrenset til en periode på to år. Etter to år med studiebehandling ble det ikke observert noen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning (se pkt. 5.1). I en klinisk studie med barn og ungdom som fikk rosuvastatin i 52 uker, ble det oftere observert forhøyet CK >10xULN og muskelsymptomer etter mosjon eller økt fysisk aktivitet sammenlignet med observasjoner fra kliniske studier hos voksne (se pkt. 4.8)

Rosuvastatin Glenmark inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt på rosuvastatin av samtidig administrerte legemidler

Transportproteinhemmere

Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner inkludert OATP1B1, en opptakstransportør i leveren, og BCRP, en efflukstransportør. Samtidig administrering av Rosuvastatin Glenmark og legemidler som hemmer disse transportproteinene kan føre til økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin og økt risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1)

Ciklosporin

Ved samtidig behandling med Rosuvastatin Glenmark og ciklosporin, var AUC-verdiene for Rosuvastatin Glenmark gjennomsnittlig 7 ganger høyere enn verdier observert hos friske frivillige (se tabell 1). Rosuvastatin Glenmark er kontraindisert hos pasienter som samtidig får ciklosporin (se pkt. 4.3). Samtidig behandling påvirker ikke plasmakonsentrasjonene for ciklosporin.

Proteasehemmere

Selv om eksakt virkningsmekanisme for interaksjonen er ukjent, kan samtidig behandling med proteasehemmer øke rosuvastatineksponering betydelig (se tabell 1). For eksempel var samtidig administrering med rosuvastatin 10 mg og et kombinasjonsprodukt med to proteasehemmere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) hos friske frivillige i en farmakokinetikkstudie forbundet med henholdsvis ca. 3 og 7 ganger økning i AUC og C_{max} for rosuvastatin. Samtidig bruk av Rosuvastatin Glenmark og enkelte kombinasjoner av proteasehemmere kan vurderes etter nøye vurdering av dosejustering av Rosuvastatin Glenmark basert på forventet økning i rosuvastatineksponeringen (se pkt. 4.2, 4.4, og 4.5 tabell 1).

Gemfibrozil og andre lipidsenkende produkter

Samtidig behandling med Rosuvastatin Glenmark og gemfibrozil medførte en fordobling av C_{max} and AUC for rosuvastatin (se pkt. 4.4).

På bakgrunn av data fra spesifikke interaksjonsstudier forventes det ingen relevante farmakokinetiske interaksjoner med fenofibrat, men det kan inntreffe en farmakodynamisk interaksjon. Gemfibrozil, fenofibrater, andre fibrater og lipidsenkende doser (> eller tilsvarende 1 g/døgn) av niacin (nikotinsyre) øker risikoen for myopati, når det gis sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere, sannsynligvis fordi de kan gi myopati når de gis alene. Dosen 40 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse pasientene skal også starte med 5 mg dosen.

Ezetimib

Samtidig bruk av Rosuvastatin Glenmark 10 mg og ezetimib 10 mg ga 1,2 ganger økning i AUC for rosuvastatin hos personer med hyperkolesterolemi (tabell 1). En farmakodynamisk interaksjon, i form av bivirkninger, mellom rosuvastatin og ezetimib kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Antacida

Samtidig dosering av Rosuvastatin Glenmark og en syrenøytraliserende suspensjon inneholdende aluminium og magnesiumhydroksid ga en reduksjon i plasmakonsentrasjon av rosuvastatin på ca. 50 %. Denne effekten ble mindre når antacida ble dosert 2 timer etter Rosuvastatin Glenmark. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke undersøkt.

Erytromycin

Samtidig bruk av Rosuvastatin Glenmark og erytromycin resulterte i en 20 % reduksjon i AUC og 30 % reduksjon i C_{max} for rosuvastatin. Denne interaksjonen kan være forårsaket av økning i tarmmotilitet forårsaket av erytromycin.

Tikagrelor:

Tikagrelor kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin og øke risikoen for akkumulering av rosuvastatin. Selv om eksakt mekanisme ikke er kjent førte samtidig bruk av tikagrelor og rosuvastatin i noen tilfeller til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rabdomyolyse.

Cytokrom P450-enzym

Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser at Rosuvastatin Glenmark verken hemmer eller induserer cytokrom P450-isoenzym. I tillegg er rosuvastatin et svakt substrat for disse isoenzymene. Derfor ventes ingen interaksjoner som følge av cytokrom P450-metabolisme. Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner mellom rosuvastatin og flukonazol (en hemmer av CYP2C9 og CYP3A4) eller ketokonazol (en hemmer av CYP2A6 og CYP3A4).

Interaksjoner som krever dosejustering av rosuvastatin (se også tabell 1)

Når det er nødvendig å administrere Rosuvastatin Glenmark sammen med andre legemidler som er kjent for å øke rosuvastatineksponeringen, bør Rosuvastatin Glenmark-dosen justeres. Start med en Rosuvastatin Glenmark-dose på 5 mg en gang daglig dersom forventet økning i eksponering (AUC) vil være omtrent doblet eller mer. Maksimal daglig dose Rosuvastatin Glenmark bør justeres slik at forventet rosuvastatineksponering sannsynligvis ikke vil overstige den som en 40 mg daglig dose Rosuvastatin Glenmark tatt uten interagerende legemiddel gir, f.eks. en 20 mg dose Rosuvastatin

Glenmark med gemfibrozil (1,9 ganger økning), og en 10 mg dose Rosuvastatin Glenmark med kombinasjonen atazanavir/ritonavir (3,1 ganger økning).

Dersom legemidlet viser seg å øke AUC for rosuvastatin med mindre enn 2 ganger, trenger ikke startdosen reduseres, men forsiktighet bør utvises dersom rosuvastatin dosen økes til over 20 mg.

Tabell 1. Effekt av samtidig administrerte legemidler på rosuvastatineksponering (AUC; med avtakende størrelse) fra publiserte kliniske studier		
2 ganger eller mer enn 2 ganger økning av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseregime	Endring i AUC for rosuvastatin*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) én gang daglig, 15 dager	10 mg, enkeltdose	7,4 ganger ↑
Ciklosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder	10 mg OD, 10 dager	7,1 ganger ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dager	5 mg, enkeltdose	5,2 ganger ↑
Regorafenib 160 mg, en gang daglig, 14 dager	5 mg, enkeltdose	3,8 ganger ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dager	10 mg, enkeltdose	3,1 ganger ↑
Velpatasvir 100 mg en gang daglig	10 mg, enkeltdose	2,7 ganger ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg en gang daglig/ dasabuvir 400 mg to ganger daglig, 14 dager	5 mg, enkeltdose	2,6 ganger ↑
Teriflunomid	Ikke tilgjengelig	2,5 ganger ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg en gang daglig, 11 dager	10 mg, enkeltdose	2,3 ganger ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg en gang daglig, 7 dager	5 mg OD, 7 dager	2,2 ganger
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dager	20 mg OD, 7 dager	2,1 ganger ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, enkeltdose	2,1 ganger ↑
Klopidogrel 300 mg bolus, etterfulgt av 75 mg over 24 timer	20 mg, enkeltdose	2 ganger ↑
Fostamatinib 100 mg to ganger daglig	20 mg, enkeltdose	2,0 ganger ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, enkeltdose	1,9 ganger ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	1,9 ganger ↑
Mindre enn 2 ganger økning av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	1,6 ganger ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dager	10 mg OD, 7 dager	1,5 ganger ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dager	10 mg, enkeltdose	1,4 ganger ↑

Dronedaron 400 mg BID	Ikke tilgjengelig	1,4 ganger ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	**1,4 ganger ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dager	10 mg, OD, 14 dager	**1,2 ganger ↑
Reduksjon av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Erytromycin 500 mg QID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dager	20 mg, enkeltdose	47 % ↓
*Data gitt som x ganger endring representerer en enkel ratio mellom samtidig administrert og rosuvastatin alene. Data gitt som % endring representerer % relativ forskjell i forhold til rosuvastatin alene. Økning er indikert som “↑” reduksjon som “↓”. **Flere interaksjonsstudier er utført med forskjellige <u>rosuvastatin</u>-doser, tabellen viser den mest signifikante ratioen. AUC = areal under kurve; OD = én gang daglig; BID = to ganger daglig; TID = tre ganger daglig; QID = fire ganger daglig		

Følgende legemiddel/kombinasjoner hadde ingen klinisk signifikant effekt på AUC ratio for rosuvastatin ved samtidig administrering:

Aleglitazar 0,3 mg 7 dager dosering; fenofibrat 67 mg 7 dager TID dosering; flukonazol 200 mg 11 dager OD dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dager BID dosering; ketokonazol 200 mg 7 dager BID dosering; rifampin 450 mg 7 dager OD dosering; silymarin 140 mg 5 dager TID dosering.

Effekt av rosuvastatin på samtidig administrerte legemidler

Vitamin K-antagonister

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere, kan start av behandling eller doseopptitrering med Rosuvastatin Glenmark til pasienter som samtidig behandles med vitamin-K-antagonister (f. eks warfarin eller andre kumarin-antikoagulantia), resultere i en økning i internasjonal normalisert ratio (INR). Seponering eller nedtitrering av Rosuvastatin Glenmark kan resultere i en reduksjon i INR. I slike tilfeller bør egnet overvåkning av INR foretas.

Perorale prevensjonsmidler/hormonerstatningsbehandling (HRT)

Samtidig bruk av Rosuvastatin Glenmark og et peroralt prevensjonsmiddel resulterte i en økning i AUC for etinyløstradiol og norgestrel på henholdsvis 26 % og 34 %. Det bør tas hensyn til de økte plasmanivåene ved valg av dose av prevensjonsmiddel. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig fra pasienter med samtidig behandling med Rosuvastatin Glenmark og HRT, derfor kan en lignende effekt ikke utelukkes. Kombinasjonen er imidlertid brukt i stor grad av kvinner i kliniske studier, og ble godt tolerert.

Andre legemidler

Digoksin: Basert på data fra spesifikke interaksjonsstudier, er klinisk relevante interaksjoner med digoksin ikke forventet.

Fusidinsyre: Interaksjonsstudier med rosuvastatin og fusidinsyre er ikke utført. Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen til denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge deler) er fortsatt ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med rosuvastatin seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4.**

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført på voksne. Omfanget av interaksjoner i den pediatriske populasjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Rosuvastatin Glenmark er kontraindisert ved graviditet og amming.

Kvinner i fertil alder skal bruke egnet prevensjon.

Siden kolesterol og andre produkter av kolesterolbiosyntesen er avgjørende for utviklingen av fosteret, er den potensielle risikoen ved hemming av HMG-CoA-reduktase større enn fordelene av behandling under graviditet. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal behandling med Rosuvastatin Glenmark opphøre umiddelbart.

Rosuvastatin blir skilt ut i morsmelk hos rotter. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier for å fastslå om Rosuvastatin Glenmark påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Basert på dets farmakodynamiske egenskaper er det imidlertid ikke sannsynlig at Rosuvastatin Glenmark påvirker denne evnen. Pasienter som kjører bil eller bruker maskiner bør ta med i betraktningen at svimmelhet kan oppstå under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved bruk av Rosuvastatin Glenmark er som regel milde og forbigående. I kontrollerte kliniske studier avbrøt færre enn 4 % av pasientene som ble behandlet med Rosuvastatin Glenmark studiene grunnet bivirkninger.

Bivirkningstabell

Basert på data fra kliniske studier og omfattende erfaring etter markedsføring, presenteres bivirkningsprofilen for rosuvastatin i følgende tabell. Bivirkninger som er listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem (SOC).

Bivirkningsfrekvensen er rangert etter følgende inndeling: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni		
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>			Overfølsomhetsreaksjoner		

			inkludert angioødem		
<u>Endokrine sykdommer</u>	Diabetes mellitus ¹				
<u>Psykiatriske lidelser</u>					Depresjon
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Hodepine Svimmelhet			Polynevropati Hukommelses- tap	Perifer nevropati Søvnforstyrrelser (inkludert insomnia og mareritt) Myasthenia gravis
<u>Øyesykdommer</u>					Orbital myasteni
<u>Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum</u>					Hoste Dyspné
<u>Gastrointestina- le sykdommer</u>	Forstoppelse Kvalme Abdominal- smerter		Pankreatitt		Diaré
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Forhøyede lever- transaminaser	Gulsott Hepatitt	
<u>Hud- og underhuds- sykdommer</u>		Pruritus Utslett Urtikaria			Stevens- Johnsons Syndrom Legemiddelutslet t med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	Myalgi		Myopati (inkludert myositt) Rabdomyolyse Lupusliknende syndrom Muskelruptur	Atralgi	Senelidelser, av og til komplisert av ruptur Immun- mediert nekrotiserende myopati
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Hematuri	
<u>Lidelser i kjønnsorganer</u>				Gynekomasti	

<u>og brystsykdomme r</u>					
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons -stedet</u>	Asteni				Ødem
¹ Frekvensen vil være avhengig av nærvær eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen).					

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere er forekomsten av bivirkninger ofte doseavhengig.

Effekt på nyrene

Hos pasienter behandlet med Rosuvastatin Glenmark, ble det ved bruk av såkalt dipstick-testing observert proteinuri som hadde hovedsakelig tubulær opprinnelse. Endring av urinprotein fra ”ingen” eller ”spor” til ”++” eller mer ble observert i <1 % av pasientene behandlet med 10 og 20 mg, og hos ca. 3 % av pasientene behandlet med 40 mg. En mindre økning av endring fra ”ingen” eller ”spor” til ”+” ble observert med dosen på 20 mg. I de fleste tilfellene avtok eller forsvant proteinuri spontant ved fortsatt behandling. Gjennomgang av kliniske studier og klinisk erfaring etter markedsføring, har til nå ikke påvist sammenheng mellom proteinuri og akutt eller progressiv nyresykdom.

Hematuri har blitt observert hos pasienter behandlet med Rosuvastatin Glenmark, men data fra kliniske studier har vist at forekomsten er lav.

Effekt på skjelettmuskulaturen

Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati (inkludert myositt) og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt, hos personer behandlet med Rosuvastatin Glenmark, uavhengig av dose, men spesielt med doser >20 mg.

En doserelatert økning i CK-nivåer er observert hos pasienter som tar rosuvastatin; flesteparten av tilfellene var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-nivåene er forhøyet (>5 xULN), bør behandlingen avbrytes (se pkt. 4.4).

Effekt på leveren

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er det observert en doserelatert økning av transaminaser hos et lite antall pasienter behandlet med rosuvastatin; flesteparten av tilfellene var milde, asymptomatiske og forbigående.

Følgende bivirkninger har vært rapportert med enkelte statiner:

Seksuell dysfunksjon.

Det er rapportert uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.4).

Rapporteringsfrekvensen for rabdomyolyse, alvorlige renale hendelser og alvorlige hepatiske hendelser (hovedsakelig i form av økte levertransaminaser) er høyere ved bruk av dosen på 40 mg.

Pediatrisk populasjon

Forhøyet kreatinkinase >10 xULN og muskelsymptomer etter mosjon eller økt fysisk aktivitet ble observert hyppigere i en 52-ukers studie av barn og ungdom sammenlignet med voksne (se pkt. 4.4). I andre tilfeller var sikkerhetsprofilen til rosuvastatin lik hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk behandling ved overdosering. Ved overdosering skal pasienten behandles symptomatisk, og nødvendige forhåndsregler tas ved behov. Leverfunksjon og CK-nivåer bør overvåkes. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil ha noen effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10A A07

Virkningsmekanisme

Rosuvastatin er en selektiv og kompetitiv hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbestemmende enzymet som omdanner 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A til mevalonat, en forløper til kolesterol. Rosuvastatin Glenmark virker hovedsakelig i leveren, som er målorganet for kolesterolsenkning.

Rosuvastatin øker antallet hepatiske LDL-reseptorer på celleoverflaten, og forlenger derved opptak og katabolisme av LDL samt hemmer den hepatiske syntesen av VLDL. Derved reduseres det totale antallet VLDL- og LDL-partikler.

Farmakodynamiske effekter

Rosuvastatin reduserer forhøyet LDL-kolesterol, totalt kolesterol og triglyserider og øker HDL-kolesterol. Det senker også ApoB, ikke-HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, VLDL-TG og øker ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin Glenmark senker også forholdene av LDL-C/HDL-kolesterol, totalt C/HDL-kolesterol og ikke-HDL-C/HDL-kolesterol og ApoB/ApoA-I.

Tabell 3. Doserespons hos pasienter med primær hyperkolesterolemi (type IIa og IIb) (justert gjennomsnittlig endring fra baseline i prosent)

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

Terapeutisk effekt oppnås innen 1 uke fra behandlingsstart og 90 % av maksimal respons oppnås innen to uker. Maksimal respons oppnås vanligvis innen 4 uker og opprettholdes deretter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Rosuvastatin Glenmark er effektiv hos voksne pasienter med hyperkolesterolemi, med og uten hypertriglyseridemi, uavhengig av etnisitet, kjønn eller alder og også i spesielle grupper, f.eks. diabetikere, eller pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

I sammenstilte fase III-data er Rosuvastatin Glenmark vist å være effektiv i behandling av de fleste pasienter med type IIa og IIb hyperkolesterolemi (gjennomsnittlig LDL-kolesterol ved baseline ca. 4,8 mmol/l) i forhold til behandlingsmål fastsatt av European Atherosclerosis Society (EAS;1998). Ca. 80 % av pasienter behandlet med 10 mg nådde EAS-målene for LDL-kolesterolnivåer (EAS;<3 mmol/l).

I en stor studie på pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, fikk 435 pasienter Rosuvastatin Glenmark fra 20 til 80 mg i et design med forsert titrering. Alle dosene viste en positiv effekt på lipidparametere og oppnåelse av behandlingsmål. Etter titrering til en daglig dose på 40 mg (12 ukers behandling), var LDL-kolesterol redusert med 53 %. Trettitre prosent (33 %) av pasientene nådde EAS-retningslinjer for LDL-kolesterolnivåer (EAS;<3 mmol/l).

I en åpen, forsert titreringsstudie, ble responsen på behandling med Rosuvastatin Glenmark 20–40 mg evaluert hos 42 pasienter (inkludert 8 pediatrike pasienter) med homozygot familiær hyperkolesterolemi, og gjennomsnittlig reduksjon av LDL-kolesterol for hele gruppen var 22 %.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter er det vist at Rosuvastatin Glenmark har en additiv effekt på senkning av triglyserider i kombinasjon med fenofibrat og på økning av HDL-kolesterolnivået når det brukes i kombinasjon med niacin (se pkt. 4.4).

I en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (METEOR), ble det randomisert 984 pasienter mellom 45 og 70 år med lav risiko for koronarsykdom (definert som Framingham-risiko <10 % over 10 år), med gjennomsnittlig LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arteriosklerose (påvist med Carotid Intima Media Thickness (CIMT)) til 40 mg rosuvastatin én gang daglig eller placebo i 2 år. Rosuvastatin utsatte signifikant graden av progresjon av maksimal CIMT for de 12 stedene i halsarterien med -0,0145 mm/år [95 % konfidensintervall -0,0196, -0,0093; $p<0,0001$] sammenlignet med placebo. Endringen fra baseline var -0,0014 mm/år (-0,12 %/år (ikke signifikant)) for rosuvastatin sammenlignet med progresjon på +0,0131 mm/år (1,12 %/år ($p<0,0001$)) for placebo. Ingen direkte sammenheng mellom reduksjon av CIMT og reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser er til nå blitt påvist. Populasjonen som ble studert i METEOR hadde lav risiko for koronar hjertesykdom, og representerer ikke målgruppen for Rosuvastatin Glenmark 40 mg. Dosen på 40 mg bør kun forskrives til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og høy kardiovaskulær risiko (se pkt. 4.2).

I JUPITER-studien (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) ble effekten av rosuvastatin på forekomst av alvorlige aterosklerotiske kardiovaskulære hendelser vurdert hos 17 802 menn (≥ 50 år) og kvinner (≥ 60 år).

Studiedeltakerne ble randomisert til placebo ($n=8901$) eller rosuvastatin 20 mg én gang daglig ($n=8901$) og ble fulgt i 2 år i gjennomsnitt.

Konsentrasjonen av LDL-kolesterol ble redusert med 45 % ($p<0,001$) i rosuvastatingruppen sammenlignet med placebogruppen.

I en post-hoc-analyse av en pasientundergruppe med høy risiko med en Framingham-risikoscore på >20 % ved baseline (1558 pasienter) var det en signifikant reduksjon i det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt ($p=0,028$) ved behandling med rosuvastatin sammenlignet med placebo. Den absolutte risikoreduksjonen i hendelsesraten per 1000 pasientår var 8,8. Total mortalitet var uendret i denne høyrisikogruppen ($p=0,193$). I en post-hoc-analyse av en pasientundergruppe med høy risiko (9302 pasienter) med en SCORE-risiko på ≥ 5 % ved baseline (ekstrapolert for å inkludere pasienter over 65 år) var det en signifikant reduksjon i det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt ($p = 0,0003$) ved behandling med rosuvastatin sammenlignet med placebo. Den absolutte risikoreduksjonen i hendelsesraten var 5,1 per 1000 pasientår. Total mortalitet var uendret i denne høyrisikogruppen ($p=0,076$).

I JUPITER-studien sluttet 6,6 % av pasientene som fikk rosuvastatin og 6,2 % av pasientene som fikk placebo å ta studielegemidlet på grunn av en bivirkning. De vanligste bivirkningene som førte til avbrutt behandling, var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), abdominalsmerter (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) og utslett (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligste bivirkningene med en frekvens som var høyere enn eller lik placebo, var urinveisinfeksjon (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngitt (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmarter (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) og myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrik populasjon

I en dobbelblindet, randomisert, multisenter, placebokontrollert 12-ukers studie (n=176, 97 gutter og 79 jenter) etterfulgt av en 40-ukers (n=173, 96 gutter og 77 jenter) åpen fase med dosetitrering av rosuvastatin, fikk pasienter fra 10–17 år (Tanner-stadium II–V, jenter minst 1 år post-menarke) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo daglig i 12 uker, og deretter fikk alle rosuvastatin daglig i 40 uker. Ved studieoppstart var ca. 30 % av pasientene fra 10–13 år og ca. 17 %, 18 %, 40 % og 25 % var henholdsvis i Tanner-stadium II, III, IV og V. LDL-kolesterol ble redusert med 38,3 %, 44,6 % og 50,0 % med henholdsvis rosuvastatin 5, 10 og 20 mg, sammenlignet med 0,7 % for placebo.

På slutten av 40-ukersperioden med åpen titrering til mål, dosering inntil maksimalt 20 mg én gang daglig, hadde 70 av 173 pasienter (40,5 %) oppnådd målet med LDL-kolesterol på mindre enn 2,8 mmol/l

Etter 52 uker med studiebehandling ble det ikke observert noen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning (se pkt. 4.4). Denne studien (n=176) var ikke egnet til sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Rosuvastatin ble også studert i en toårig studie med åpen titrering til mål med 198 barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi i alderen 6 til 17 år (88 gutter og 110 jenter, Tanner-stadium <II–V). Startdose for alle pasienter var 5 mg rosuvastatin én gang daglig. Pasienter i alderen 6 til 9 år (n=64) kunne titreres til maksimal dose på 10 mg én gang daglig og pasienter i alderen 10 til 17 år (n=134) til en maksimal dose på 20 mg én gang daglig.

Etter 24 måneder med behandling med rosuvastatin var LS gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i LDL-kolesterol -43 % (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). For hver aldersgruppe var LS gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i LDL-kolesterol henholdsvis -43 % (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 124 mg/dl), -45 % (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 124 mg/dl), og -35 % (baseline: 241 mg/dl, måned 24: 153 mg/dl) i aldersgruppene 6 til <10, 10 til <14, og 14 til <18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg oppnådde også statistisk signifikante gjennomsnittlige endringer fra baseline for følgende sekundære lipid- og lipoproteinvariabler: HDL-kolesterol, totalt kolesterol, ikke-HDL-kolesterol, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalt kolesterol/HDL-kolesterol, TG/HDL-kolesterol, ikke-HDL-kolesterol/HDL-kolesterol, ApoB, ApoB/ApoA-1. Disse endringene pekte alle i samme retning mot forbedret lipidrespons, og ble opprettholdt i 2 år.

Ingen effekt på vekst, vekt, BMI eller seksuell modning ble observert etter 24 måneder med behandling (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin ble studert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, overkrysningsstudie med 20 mg én gang daglig sammenlignet med placebo hos 14 barn og unge (i alderen 6–17 år) med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Studien inkluderte en aktiv 4-ukers innledningsfase med diett, hvor pasientene ble behandlet med 10 mg rosuvastatin, en overkrysningsfase som besto av en 6-ukers behandlingsperiode med 20 mg rosuvastatin som etterfulgte eller ble etterfulgt av en 6-ukers placeboperiode, og en 12-ukers vedlikeholdsfase, hvor alle pasienter ble behandlet med 20 mg rosuvastatin. Pasienter som fikk ezetimib eller afereseterapi ved inklusjon, fortsatte behandlingen gjennom hele studien.

En statistisk signifikant ($p = 0,005$) reduksjon av LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl eller 2,2 mmol/l) ble observert etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin sammenlignet med placebo. Statistisk signifikante reduksjoner av total-C (20,1 %, $p = 0,003$), non-HDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) og ApoB (17,1 %, $p = 0,024$) ble observert. Reduksjoner ble også sett av TG, LDL-C/HDL-C, total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C og ApoB/ApoA-1 etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin sammenlignet med placebo. Reduksjonen av LDL-C etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin etter 6 ukers behandling med placebo var opprettholdt over 12 uker med sammenhengende behandling. Én pasient hadde en ytterligere reduksjon av LDL-C (8,0 %), total-C (6,7 %) og non-HDL-C (7,4 %) etter 6 ukers behandling med 40 mg etter opptitrering.

I løpet av en utvidet åpen behandlingsperiode hos 9 av disse pasientene med 20 mg rosuvastatin i opptil 90 uker, ble reduksjonen av LDL-C opprettholdt i området -12,1 % til -21,3 %.

Hos de 7 evaluerbare barna og ungdommene (i alderen 8-17 år) fra den åpne forserte titreringsstudien med homozygot familiær hyperkolesterolemi (se ovenfor), var den prosentvise reduksjonen av LDL-C (21,0 %), total-C (19,2 %) og non-HDL-C (21,0 %) fra baseline etter 6 ukers behandling med 20 mg rosuvastatin konsistent med den som ble observert i studien med barn og ungdom med homozygot familiær hyperkolesterolemi beskrevet ovenfor.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rosuvastatin i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi, primær kombinert (blandet) dyslipidemi og til forebygging av kardiovaskulære hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av rosuvastatin oppnås ca. 5 timer etter peroral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 20 %

Distribusjon

Rosuvastatin tas hovedsakelig opp i leveren, som er primært virkested for kolesterolsyntese og clearance av LDL-kolesterol. Distribusjonsvolum er ca. 134 liter. Ca. 90 % av rosuvastatin bindes til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Rosuvastatin metaboliseres i begrenset grad (ca. 10 %). *In vitro* metabolismestudier med humane hepatocytter indikerer at rosuvastatin er et dårlig substrat for cytokrom P450-basert metabolisme. CYP2C9 var isoenzymet som hovedsakelig var involvert, med 2C19, 3A4 og 2D6 involvert i mindre grad. Identifiserte hovedmetabolitter er N-desmetylmetylmetabolitt og laktonmetabolitter. N-desmetylmetylmetabolitten er ca. 50 % mindre aktiv enn rosuvastatin, mens laktonformen anses å være klinisk inaktiv. Rosuvastatin står for mer enn 90 % av den sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmeraktiviteten.

Eliminasjon

Ca. 90 % av rosuvastatindosen skilles uendret ut i feces (bestående av absorbert og ikke-absorbert virkestoff), og resten skilles ut i urinen. Ca. 5 % skilles ut uendret i urin. Eliminasjonshalveringstiden i plasma er ca. 19 timer. Eliminasjonshalveringstiden øker ikke med høyere doser. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance er ca. 50 liter/time (variasjonskoeffisient 21,7 %). Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er membrantransportproteinet OATP-C involvert ved opptak i leveren. Dette transportproteinet er viktig i den hepatiske eliminasjonen av rosuvastatin.

Linearitet

Systemisk eksponering av rosuvastatin øker doseproporsjonalt. Det er ingen endring i farmakokinetiske parametere etter gjentatte daglige doser.

Spesielle populasjoner:

Alder og kjønn

Det er ikke observert klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for rosuvastatin med hensyn til alder og kjønn hos voksne. Eksponeringen hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, synes å være lik eller lavere enn den hos voksne pasienter med dyslipidemi (se "Pediatrisk populasjon" under).

Etnisitet

Farmakokinetiske studier viser ca. fordobling av median AUC og C_{max} hos asiater (japanere, kinesere, filippinere, vietnamesere og koreanere) sammenlignet med kaukasiere. Asiat-indere viser en ca. 1,3 ganger økning av median AUC og C_{max} . En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken mellom kaukasiere og svarte populasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie av pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, hadde mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ingen påvirkning på plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin eller N-desmetylmetylmetabolitten. Pasienter med alvorlig nedsatt funksjon ($CrCl < 30$ ml/min) hadde imidlertid en 3-doblet økning av plasmakonsentrasjon og en 9-doblet økning av N-desmetylmetylmetabolitten sammenlignet med friske frivillige. Steady-state plasmakonsentrasjon av rosuvastatin hos pasienter som gjennomgår hemodialyse var ca. 50 % høyere sammenlignet med friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie av pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon, ble det ikke observert økt eksponering av rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh-score på 7 eller lavere. Det ble imidlertid observert minst doblet systemisk eksponering hos to pasienter med Child-Pugh-scores på 8 og 9 sammenlignet med pasienter med lavere Child-Pugh-score. Det finnes ikke data for pasienter med Child-Pugh-score over 9.

Genetisk polymorfisme

Bruken av HMG-CoA-reduktasehemmere, inkludert rosuvastatin, involverer OATP1B1- og BCRP-transportproteiner. Hos pasienter med genetisk polymorfisme i SLCO1B1 (OATP1B1) og/eller ABCG2 (BCRP) er det en risiko for økt rosuvastatineksponering. Individuelle polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er assosiert med en høyere rosuvastatineksponering (AUC) sammenlignet med SLCO1B1 c.521TT- eller ABCG2 c.421CC-genotyper. Denne spesifikke genotypingen er ikke etablert i klinisk praksis, men hos pasienter som er påvist å ha disse typene polymorfismene, anbefales en lavere dose av Rosuvastatin Glenmark.

Pediatrisk populasjon

To farmakokinetiske studier med rosuvastatin (gitt som tabletter) hos pediatriske pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi i alderen 10–17 eller 6–17 år (totalt 214 pasienter) viste at eksponering hos pediatriske pasienter var sammenlignbar eller lavere enn den hos voksne. Rosuvastatineksponeringen var forutsigbar med hensyn til dose og tid over en 2-årsperiode.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle farmakologiske sikkerhetsstudier, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet og karsinogenisitetens potensiale.

Spesifikke tester for effekter på hERG har ikke blitt evaluert. Bivirkninger ikke observert i kliniske studier, men sett hos dyr utsatt for doser tilsvarende kliniske doser er som følger: I toksisitetstudier med gjentatte doser ble histopatologiske forandringer i leveren trolig grunnet den farmakologiske

effekten av rosuvastatin observert hos mus, rotter og i mindre grad med virkning i galleblæren hos hunder, men ikke hos aper. I tillegg ble testikulær toksisitet observert hos aper og hunder ved høyere doser. Reproduksjonstoksitet ble sett hos rotter i form av redusert kullstørrelse, vekt og overlevelse for avkommet ved maternelt toksiske doser ved systemisk eksponering mange ganger høyere enn terapeutisk dose

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose , mikrokrySTALLINSK
Krysspovidon
Natriumhydrogenkarbonat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hvis tablettene leveres i en plastbeholder, må lokket holdes godt lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/aluminium/PVC- og aluminiumsblisterpakninger med 14, 15, 28, 30, 42, 56, 60, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-flaske med PP-hette og en induksjonsforsegling. Flaskene inneholder et silikatørkemiddel. Pakningsstørrelser på 30, 50, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 16-11332
10 mg: 16-11333
20 mg: 16-11334
40 mg: 16-11335

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.03.2017
Dato for siste fornyelse: 16.07.2019

10. OPPDATERINGSDATO

27.07.2023