

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Rosuvastatin Actavis 5 mg filmuhúðaðar töflur.  
Rosuvastatin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur.  
Rosuvastatin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur.  
Rosuvastatin Actavis 40 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 5 mg af rósuvasatíni (sem rósuvasatínkalsíum).  
Hver tafla inniheldur 10 mg af rósuvasatíni (sem rósuvasatínkalsíum).  
Hver tafla inniheldur 20 mg af rósuvasatíni (sem rósuvasatínkalsíum).  
Hver tafla inniheldur 40 mg af rósuvasatíni (sem rósuvasatínkalsíum).

#### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 5 mg tafla inniheldur 32,15 mg mjólkursykurseyhýdrat.  
Hver 10 mg tafla inniheldur 64,30 mg mjólkursykurseyhýdrat.  
Hver 20 mg tafla inniheldur 128,60 mg mjólkursykurseyhýdrat.  
Hver 40 mg tafla inniheldur 257,21 mg mjólkursykurseyhýdrat.  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

5 mg töflur:

Hvítar, kringlóttar, 5,5 mm tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „ST 1“ á annarri hliðinni.

10 mg töflur:

Bleikar, kringlóttar, 7 mm tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „ST 2“ á annarri hliðinni.

20 mg töflur:

Bleikar, kringlóttar, 9 mm, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „ST 3“ á annarri hliðinni.

40 mg töflur:

Bleikar, sporöskjulaga, 16 mm x 8 mm, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „ST 4“ á annarri hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### **Meðferð við kólesterólhækkun í blóði**

Rosuvastatin Actavis er ætlað fullorðnum, unglimum og börnum 10 ára og eldri með frumkomna kólesterólhækkun í blóði (tegund IIa, þar með talin arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði) eða blandaða blóðfitutrúflun ((mixed dyslipidaemia) (tegund IIb)), sem viðbót við mataræði þegar sérstakt mataræði og önnur meðferð án lyfja (t.d. líkamsþjálfun og megrun) hefur ekki borið viðunandi árangur.

Rosuvastatin Actavis er ætlað þeim sem eru með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði sem viðbót við sérstakt mataræði og aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL síun (LDL apheresis)) eða ef slík meðferð á ekki við.

##### **Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma**

Rosuvastatin Actavis er ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð til þess að koma í veg fyrir alvarlegar afleiðingar hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 5.1), sem viðbótarmeðferð til að draga úr öðrum áhættuþáttum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Áður en meðferð er hafin ætti sjúklingurinn að vera á stöðluðu kólesterólhækkandi fæði, sem skal haldið áfram meðan á meðferð stendur. Skammtur á að vera einstaklingsbundinn og í samræmi við meðferðarmarkmið og svörun sjúklings við meðferðinni, fylgja skal gildandi viðmiðunarreglum.

##### **Meðferð við kólesterólhækkun í blóði**

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 eða 10 mg til inntöku einu sinni á dag, bæði hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið statín og sjúklingum sem eru að skipta úr öðrum HMG-CoA redúktasa hemli.

Við val á upphafsskammti á að taka tillit til kólesterólgildis viðkomandi sjúklings og hættu á hjarta- og æðasjúkdómum í framtíðinni sem og hugsanlegar hættu á aukaverkunum (sjá hér á eftir).

Hækka má skammtinn að næsta skammti að fjórum vikum liðnum sé þess þörf (sjá kafla 5.1).

Í ljósi fjölgunar á tilkynningum um aukaverkanir 40 mg skammtsins samanborið við lægri skammta (sjá kafla 4.8) ætti eingöngu að íhuga hækkun skammts að hámarksskammtinum 40 mg hjá sjúklingum

með kólesterólhækkun í blóði á háu stigi og í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sérstaklega þeir sem eru með ættgenga kólesterólhækkun í blóði), sem ekki ná meðferðarmarkmiðum með 20 mg og hjá þeim sem verða í reglulegu eftirliti (sjá kafla 4.4). Mælt er með að sérfræðingur hafi yfirumsjón þegar byrjað er að gefa 40 mg skammt.

#### **Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma**

Í rannsókninni á því hvernig hægt væri að draga úr hættu á alvarlegum afleiðingum hjarta- og æðasjúkdóma, voru gefin 20 mg á sólarhring (sjá kafla 5.1).

#### **Börn**

Aðeins sérfræðingar skulu sjá um meðferð handa börnum.

#### **Börn og unglingar 10 til 17 ára (drengir á Tanner stigi II eða hærra og stúlkur sem höfðu haft tíðablæðingar í að minnsta kosti 1 ár)**

Hjá börnum og unglingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði er venjulegur upphafsskammtur 5 mg á sólarhring. Skammtar eru venjulega á bilinu 5-20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Auka skal skammta smám saman með tilliti til svörunar og þols hvers sjúklings, samkvæmt leiðbeiningum um meðferð hjá börnum (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með rósuvastatíni hefst skulu börn og unglingar sett á staðlað kólesteróllækkandi fæði sem skal haldið áfram meðan á meðferð með rósuvastatíni stendur. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun stærri skammta en 20 mg, hjá þessum aldurshópi.

Ekki á að gefa börnum 40 mg töflu.

#### **Börn yngri en 10 ára**

Reynsla af notkun hjá börnum yngri en 10 ára er takmörkuð við lítinn hóp barna (á aldrinum 8 til 10 ára) með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði. Því er ekki mælt með notkun Rosuvastatin Actavis hjá börnum yngri en 10 ára.

#### **Notkun handa öldruðum**

Mælt er með 5 mg upphafsskammti hjá sjúklingum >70 ára (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á öðrum skammtabreytingum í tengslum við aldur.

#### **Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi**

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <60 ml/mín.) er 5 mg. Ekki má nota 40 mg skammtinn handa sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Ekki má nota Rosuvastatin Actavis handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og á það við um alla skammta (sjá kafla 4.3 og kafla 5.2).

#### **Skammtar handa sjúklingum með skerta lifrarsstarfsemi**

Engin aukning varð á altækri þéttni (systemic exposure) rósuvastatíns hjá einstaklingum með Child-Pugh skor 7 eða lægra. Hins vegar hefur aukin altæk þéttni komið fram hjá einstaklingum með Child-Pugh skor 8 og 9 (sjá kafla 5.2). Hjá þessum sjúklingum ætta að hafa í huga að meta nýrnastarfsemina (sjá kafla 4.4). Engin reynsla er af notkun hjá einstaklingum með Child-Pugh skor sem hærra en 9. Rosuvastatin Actavis er ekki ætlað sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.3).

#### **Kynþáttur**

Aukin altæk þéttni hefur sést hjá asískum einstaklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg fyrir sjúklinga af asískum uppruna.

Ekki má nota 40 mg skammtinn hjá þessum sjúklingum.

#### **Skammtur handa sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla**

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa sumum þessara sjúklinga 40 mg skammtinn (sjá kafla 4.3).

#### **Lyfjagjöf**

Rosuvastatin Actavis má taka á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

#### **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota Rosuvastatin Actavis:

- handa sjúklingum með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- handa sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm, þar með talið óútskýrða, viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi og hækkun á transamínösum í sermi sem er meiri en þreföld eðlileg efri mörk (ULN [upper limit of normal]).
- handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.).
- handa sjúklingum með vöðvakvilla.

- handa sjúklingum sem fá ciclosporin samhliða.
- á meðgöngu og brjóstgjöf og handa konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvörn.

Ekki má nota 40 mg skammtinn handa sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla/rákvöðvalýsu. Slíkir þættir geta verið:

- í meðallagi skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <60 ml/mín.).
- vanstarfsemi skjaldkirtils.
- saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma.
- saga um eitursjúki á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktasta hemli eða fíbrati.
- misnotkun áfengis.
- ástand þar sem plasmagildi geta hækkað.
- asískir sjúklingar.
- samhliða notkun fíbrata.

(Sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Áhrif á nýru

Próteinmiga greind með strimilprófi og aðallega upprunnin í píplum, hefur komið fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið stóra skammta af rósuvastatíni, sérstaklega 40 mg en það var í flestum tilvikum tímabundið eða ósamfellt. Ekki hefur verið sýnt fram á að próteinmiga sé fyrirboði um bráðan eða versnandi nýrnasjúkdóm (sjá kafla 4.8). Við notkun eftir markaðssetningu er tíðni tilkynninga um alvarlegar aukaverkanir á nýru hærri fyrir 40 mg skammtinn. Mat á nýrnastarfsemi skal höfð í huga við reglubundið eftirlit hjá sjúklingum sem fá 40 mg skammt.

##### Áhrif á beinagrindarvöðva

Greint hefur verið frá áhrifum á beinagrindarvöðva hjá sjúklingum sem fá meðferð með rósuvastatíni t.d. vöðvaverkjum, vöðvakvilla og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsu og á það við um alla skammta og sérstaklega við skammta >20 mg. Örsjaldan hefur verið greint frá rákvöðvalýsu við notkun ezetimíbs ásamt HMG-CoA redúktasa hemlum. Gæta skal varúðar við samsetta notkun þar sem ekki er hægt að útiloka lyfhrifamiliverkun (sjá kafla 4.5).

Eins og við á um aðra HMG-CoA redúktasa hemla er tíðni tilkynninga um rákvöðvalýsu tengda rósuvastatíni við notkun eftir markaðssetningu hærri fyrir 40 mg skammtinn.

##### *Mæling kreatínínasa*

Kreatínínasa (CK) ætti ekki að mæla eftir erfiðar æfingar eða þegar önnur líkleg ástæða fyrir CK hækkun er fyrir hendi sem getur ruglað mat á niðurstöðum. Ef grunnlína CK gildis er verulega hækkuð (>5xULN) ætti að gera mælingu því til staðfestingar innan 5-7 daga.

Ef endurtekin mæling staðfestir grunnlínu CK >5xULN, ætti ekki að hefja meðferð.

##### *Áður en meðferð er hafin*

Eins og gildir um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, á að ávísa rósuvastatíni með varúð til sjúklinga með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla/rákvöðvalýsu. Slíkir þættir geta verið:

- skert nýrnastarfsemi
- vanstarfsemi skjaldkirtils
- eigin saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma
- saga um eitursjúki á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktasta hemli eða fíbrati.
- misnotkun áfengis
- aldur > 70 ár
- ástand þar sem plasmagildi geta hækkað (sjá kafla 5.2)
- samhliða notkun fíbrata.

Hjá þessum sjúklingum ætti að meta áhættu af meðferð á móti hugsanlegum ávinningi hennar og er klínískt eftirlit ráðlagt. Ef grunnlína CK gildis er umtalsvert hækkuð (>5xULN) ætti ekki að hefja meðferð.

##### *Meðan á meðferð stendur*

Biðja ætti sjúklinga um að tilkynna þegar í stað óútskýrða vöðvaverki, þröttleysi eða krampa, sérstaklega ef einnig verður vart við lasleika eða hita. Hjá þessum sjúklingum ætti að mæla CK-gildi. Hætta á meðferð ef CK-gildi eru umtalsvert hækkuð (>5xULN) eða ef vöðvaeinkenni eru alvarleg og valda daglegum óþægindum (jafnvel þó CK gildi eru ≤ 5xULN). Ef einkenni lagast og CK gildi verður aftur eðlilegt, má íhuga að hefja á ný meðferð með rósuvastatíni eða öðrum HMG-CoA redúktasta hemli og gefa minnsta skammt undir nánun eftirliti. Ekki er krafist reglulegs eftirlits með CK gildum

hjá sjúklingum án einkenna. Í klínískum rannsóknum komu engar vísbendingar fram um aukin áhrif á beinagrindarvöðva hjá litlum hópi sjúklinga sem fékk rósuvasatín og aðra meðferð samtímis. Aukin tíðni vöðvaþrota og vöðvakvilla hefur hinsvegar komið fram hjá sjúklingum sem fengu aðra HMG-CoA redúktasa hemla ásamt fibrínsýruafleiðum þ.m.t. gemfibrozili, ciclosporini, nikótínsýru, azól sveppalyfjum, próteasahemlum og makrólíð sýklalyfjum.

Gemfibrozil eykur hættu á vöðvakvilla þegar það er notað samhliða sumum HMG-CoA redúktasa hemlum. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota rósuvasatín og gemfibrozil á sama tíma.

Ávinning af frekari breytingum á lípíðgildum með samsettri notkun rósuvasatín ásamt fíbrati eða níacíní skal vandlega meta á móti hugsanlegri áhættu slíkra samsetninga. Ekki má nota 40 mg skammtinn samhliða fíbrötum (sjá kafla 4.5 og kafla 4.8).

Ekki á að nota rósuvasatín handa sjúklingum með bráðan, alvarlegan sjúkdóm sem bendir til vöðvakvilla eða gæti leitt til nýrnabilunar af völdum rákvöðvalýsu (t.d. blóðsýking, lágþrýstingur, meiriháttar skurðaðgerðir, áverki, alvarleg efnaskiptaröskun, innkirtlaröskun og truflun á blóðsaltajafnvægi eða krampa sem ekki er stjórn á).

#### Áhrif á lifur

Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, ætti að nota rósuvasatín með varúð handa sjúklingum sem neyta áfengis í miklum mæli og/eða hafa sögu um lifrarsjúkdóm.

Ráðlagt er að mæla lifrarstarfsemi áður en og þremur mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Hætta á meðferð með rósuvasatíni eða minnka skammta þess ef gildi transamínasa í sermi eru hærri en 3-föld eðlileg efri mörk. Við notkun eftir markaðssetningu er tíðni tilkynninga um alvarlegar aukaverkanir á lifur (samanstanda aðallega af hækkuðum lifrartransamínösömum) hærri fyrir 40 mg skammtinn.

Hjá sjúklingum með síðkomna kólesterólhækkun (secondary hypercholesterolaemia) í blóði af völdum skertrar starfsemi skjaldkirtils eða nýrungaheilkennis (nephrotic syndrome), ætti að meðhöndla undirliggjandi sjúkdóm áður en meðferð með rósuvasatíni er hafin.

#### Kynþáttur

Rannsóknir á lyfjahvörfum sýna aukna útsetningu (exposure) hjá asískum einstaklingum samanborið við einstaklinga af hvítum kynþætti (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

#### Próteasahemlar

Ekki er mælt með samhliða notkun með próteasahemlum (sjá kafla 4.5).

#### Mjólkursykursóþol

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir, arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### Millivefslungnasjúkdómur

Í undantekingartilfellum hefur verið greint frá millivefslungnasjúkdómi við notkun sumra statína, sérstaklega við langtíma meðferð (sjá kafla 4.8). Einkenni geta verið mæði, þurr hósti og almenn versnun heilsufars (þreyta, þyngdartap og hiti). Hætta skal meðferð með statínum ef grunur leikur á að sjúklingur sé með millivefslungnasjúkdóm.

#### Sykursýki

Ýmis gögn benda til að statín hækki blóðsykur og geti hjá sumum sjúklingum, sem eru í mikilli hættu að fá sykursýki síðar meir, valdið blóðsykurhækkun sem gerir formlega sykursýkismeðferð viðeigandi. Þetta ætti samt ekki að vera ástæða til að hætta meðferð með statínum þar sem mikilvægara er að statín draga úr hættu á æðakvillum. Fylgjast skal bæði klínískt og lífefnafræðilega með sjúklingum í áhættuflokki tengdum háum blóðsykri (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, hækkuð þriglýceríð, háþrýstingur) í samræmi við gildandi leiðbeiningar.

Í JUPITER rannsókninni, var heildartíðni tilkynntrar sykursýki 2,8% hjá þeim sem tóku rósuvasatín og 2,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu, aðallega hjá sjúklingum með fastandi glúkósa 5,6 til 6,9 mmól/l.

#### Börn

Mat á línulegum vexti (hæð), þyngd, líkamsþyngdarstuðli (body mass index (BMI)) og afleiðdum einkennum kynþroska, samkvæmt Tanner stigum, hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára sem taka rósuvasatín er bundið við eins árs tímabil. Eftir meðferð í 52 vikur höfðu engin áhrif komið fram á vöxt, þyngd, líkamsþyngdarstuðul eða kynþroska (sjá kafla 5.1). Reynsla af klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum er takmörkuð og langvarandi áhrif rósuvasatína (>1 ár) á kynþroska eru ekki þekkt.

Í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum sem fengu rósuvasatín í 52 vikur, kom CK hækkun >10xULN og einkenni frá vöðvum við líkamsþjálfun eða aukið líkamlegt álag oftast fram samanborið við niðurstöður úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

**Ciclosporin:** Við samhliða meðferð með rósuvasatíni og ciclosporini var AUC gildi rósuvasatíns að meðaltali 7 sinnum hærra en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.3).

Samhliða meðferð hafði ekki áhrif á plasmabéttni ciclosporins.

**K-vítamín hemlar:** Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla getur orðið hækkun á INR (International Normalised Ratio) við upphaf meðferðar með rósuvasatín eða þegar skammtur er aukinn hjá sjúklingum sem samhliða fá meðferð með K-vítamín hemli (t.d. warfarini eða öðrum kúmarín segavarnarlyfjum). INR getur lækkað þegar meðferð með rósuvasatíni er hætt eða skammtur er minnkaður. Í slíkum tilvikum er viðeigandi eftirlit með INR æskilegt.

**Ezetimib:** Samhliða notkun rósuvasatíns og ezetimibs leiddi ekki til breytinga á AUC eða  $C_{max}$  fyrir hvort lyfið fyrir sig. Hins vegar er ekki hægt að útiloka lyfhrifamiliverkun, sem aukaverkanir, milli rósuvasatíns og ezetimibs (sjá kafla 4.4).

**Gemfibrozil og önnur blóðfitulækkandi lyf:** Tvöföldun varð á  $C_{max}$  og AUC rósuvasatíns við samhliða notkun rósuvasatíns og gemfibrozils (sjá kafla 4.4.). Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er engra lyfjahvarfa milliverkunar sem skipir máli að vænta við meðferð með fenofibrati en þrátt fyrir það getur komið fram milliverkun á lyfhrifum.

Gemfibrozil, fenofibrat, önnur fíbröt og blóðfitulækkandi skammtar (> eða jafnt og 1 g/dag) af níacíní (nikótínsýru) auka hættu á vöðvakvilla þegar þau eru gefin samtímis HMG-CoA redúktasa hemlum, sennilega vegna þess að þeir geta valdið vöðvakvilla þegar þeir eru gefnir einir sér.

Ekki má nota 40 mg skammtinn samhliða notkun fíbrata (sjá kafla 4.3. og kafla 4.4.). Þessir sjúklingar eiga einnig að hefja meðferð með 5 mg skammtinum.

**Próteasahemlar:** Þó svo ekki sé nákvæmlega þekkt hvernig milliverkun á sér stað getur samhliða notkun próteasahemils aukið mjög útsetningu rósuvasatíns. Í rannsókn á lyfjahvörfum þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið samtímis 20 mg af rósuvasatíni og samsett lyf með tveimur próteasahemlum (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) kom fram um það bil tvöföldun á AUC<sub>(0-24)</sub> og fimmföldun í  $C_{max}$  fyrir rósuvasatín við jafnvægi. Því er ekki mælt með samhliða notkun rósuvasatíns hjá HIV sjúklingum sem nota próteasahemla (sjá einnig kafla 4.4).

**Sýrubindandi lyf:** Við samhliða gjöf rósuvasatíns með sýrubindandi mixtúru, dreifu sem innihélt ál- og magnesíumhýdroxíð lækkaði plasmabéttni rósuvasatíns um u.þ.b. 50%. Áhrifin voru minni þegar sýrubindandi lyfið var tekið 2 klst. á eftir rósuvasatíni. Klínísk þýðing þessarar milliverkunar hefur ekki verið rannsökuð.

**Erytromycin:** Samhliða notkun rósuvasatíns og erytromycins leiddi til 20% minnkunar á AUC (0-t) og 30% lækkunar á  $C_{max}$  rósuvasatíns. Þessi milliverkun gæti stafað af auknum þarmahreyfingum af völdum erytromycins.

**Getnaðarvarnalyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum:** Samhliða notkun rósuvasatíns og getnaðarvarnalyfja til inntöku leiddi til 26% stækkunar á AUC etinylestradiols og 34% stækkunar á AUC norgestrels. Þessa auknu plasmabéttni ætti að hafa í huga þegar skammtur getnaðarvarnalyfs til inntöku er ákveðinn. Engar upplýsingar um lyfjahvörf eru fyrirbyggjandi hjá einstaklingum sem fá rósuvasatín og uppbótarmeðferð með hormónum samhliða og þess vegna er ekki hægt að útiloka svipuð áhrif. Hins vegar var samsetningin mikið notuð hjá konum í klínískum rannsóknum og þó dist vel.

**Önnur lyf:** Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er ekki búist við neinum milliverkunum við digoxin sem hafa klíníska þýðingu.

**Cýtókróm P450 ensím:** Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* rannsókna sýna að rósuvasatín hvorki hemur né hvetur cýtókróm P450 ísóensím. Að auki er rósuvasatín lélegt hvarfefni fyrir þessi ísóensím. Milliverkanir við rósuvasatín, sem hafa klíníska þýðingu, hafa hvorki komið fram við samhliða notkun fluconazols (CYP2C9 og CYP3A4 hemill) né ketoconazols (CYP2A6 og CYP3A4 hemill). Samhliða notkun itraconazols (CYP3A4 hemill) og rósuvasatíns olli 28% stækkun á AUC rósuvasatíns. Þessi litla stækkun er ekki talin hafa klíníska þýðingu. Þess vegna er ekki að vænta milliverkana vegna umbrota fyrir tilstilli cýtókróm P450.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Rosuvasatín Actavis er hvorki ætlað konum á meðgöngu né konum með barn á brjósti.

Konur á barneignaraldri ættu að nota viðeigandi getnaðarvörn.

Þar sem kólesteról og önnur efni í myndun kólesteróls eru nauðsynleg fyrir þroska fósturs, vegur hugsanleg áhætta af hömlun HMG-CoA redúktasa þyngra en ávinningur af meðferð á meðgöngu.

Takmarkaðar vísbendingar um eiturvekun á æxlun hafa komið fram í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Ef kona verður þunguð meðan á notkun lyfsins stendur á samstundis að hætta meðferð.

Rósuvastatín skilst út í móðurmjólk rottna. Engar upplýsingar eru til varðandi útskilnað í brjóstamjólk kvenna (sjá kafla 4.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rannsóknir til þess að meta áhrif rósuastatíns á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið gerðar. En ef miðað er við lyfhrif þess, er ólíklegt að rósuastatín hafi áhrif á þessa hæfni.

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að sundl getur komið fram meðan á meðferð stendur.

#### 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með rósuastatíni eru venjulega vægar og tímabundnar. Innan við 4% þeirra sjúklinga sem fengu rósuastatín í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu að hætta í rannsókn vegna aukaverkana.

Tafla yfir aukaverkanir

Samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og verulegri reynslu eftir að lyfið kom á markað eru aukaverkanir rósuastatíns settar fram í eftirfarandi töflu. Aukaverkanir hér á eftir eru flokkaðar samkvæmt tíðni og líffæraflokki.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt:

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ );

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ );

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ );

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ );

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1. Aukaverkanir samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir að lyfið kom á markað**

| Líffæraflokkur   | Algengar                      | Sjaldgæfar             | Mjög sjaldgæfar                              | Koma örsjaldan fyrir      | Tíðni ekki þekkt                                |
|--|-------------------------------|------------------------|--|---------------------------|---|
| <i>Blóð og eitlar</i>                                    |                               |                        | Blóðflagnafæð                                |                           |   |
| <i>Ónæmiskerfi</i>                                       |                               |                        | Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsabjúgur           |                           |   |
| <i>Innkirtlar</i>  | Sykursýki <sup>1</sup>        |                        |  |                           |   |
| <i>Gedræn vandamál</i>                                   |                               |                        |  |                           | Punglyndi                                       |
| <i>Taugakerfi</i>  | Höfuðverkur Sundl             |                        |  | Fjöltaugakvilli Minnistap | Svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og martraðir) |
| <i>Öndunarferi, brjósthól og miðmæti</i>                 |                               |                        |  |                           | Hósti Mæði                                      |
| <i>Meltingarferi</i>                                     | Hægðatregða Ógleði Kviðverkur |                        | Brisbólga                                    |                           | Niðurgangur                                     |
| <i>Lifur og gall</i>                                     |                               |                        | Hækkun lifrartransamínasa                    | Gula Lifrabólga           |   |
| <i>Húð og undirhúð</i>                                   |                               | Kláði Útbrot Ofsakláði |  |                           | Stevens-Johnson heilkenni                       |
| <i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>                            | Vöðvaverkur                   |                        | Vöðvakvilli (þ.m.t. vöðvabólga) Rákvöðvalýsa | Liðverkur                 |   |
| <i>Nýru og þvaggferi</i>                                 |                               |                        |  | Blóðmiga                  |   |
| <i>Æxlunarferi og brjóst</i>                             |                               |                        |  | Brjóstastækkun hjá körlum |   |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | Þröttleysi                    |                        |  |                           | Bjúgur  |

<sup>1</sup> Tíðni er háð því hvort til staðar séu áhættuþættir eða ekki (fastandi glúkósi  $\geq 5,6$  mmól/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, hækkuð gildi þríglýseríða, saga um háþrýsting.

Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla hefur tíðni aukaverkana tilhneigingu til að vera skammtaháð.

**Áhrif á nýru:** Próteinmiga, greind með strimilprófi og aðallega upprunnin í píplum, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með rósuvastatíni. Breytingar á próteinmagni í þvagi úr engu eða snefilmagni í ++ eða meira, á einhverjum tíma meðan á meðferð með 10 og 20 mg stóð, komu fram hjá <1% sjúklinga og hjá um 3% sjúklinga sem fengu 40 mg. Breyting úr engu eða snefilmagni í + jókst minniháttar við 20 mg skammtinn. Í flestum tilvikum dró úr próteinmigu eða hún gekk sjálfkrafa til baka þegar meðferð var haldið áfram. Endurskoðun upplýsinga úr klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu hingað til hefur ekki leitt í ljós orsakatengsl milli próteinmigu og bráðs eða versnandi nýrnasjúkdóms.

Blóðmiga hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með rósuvastatíni og upplýsingar úr klínískum rannsóknum sýna að tíðnin er lág.

**Áhrif á beinagrindarvöðva:** Greint hefur verið frá áhrifum á beinagrindarvöðva hjá sjúklingum sem fá meðferð með rósuvastatíni, t.d. vöðvaverkjum, vöðvakvilla (þ.m.t. vöðvaþroti) og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsu með og án bráðrar nýrnabilunar, og á það við um alla skammta og sérstaklega skammta  $> 20$  mg.

Skammtaháð aukning á CK gildum hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu rósuvastatín, meirihluti tilvikanna voru væg, án einkenna og tímabundin. Ef CK gildi eru hækkuð ( $>5$ xULN), ætti að stöðva meðferð (sjá kafla 4.4).

**Áhrif á lifur:** Eins og við á um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, hefur komið fram skammtaháð hækun á transamínösum hjá fámennum hópi sjúklinga sem fengu rósuvastatín; meirihluti tilvikanna voru væg, án einkenna og tímabundin.

**Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun sumra statína:**

- Röskun á kynlífi,
- Í undantekningartilfellum millivefjalungnasjúkdómi, sérstaklega við langtímameðferð (sjá kafla 4.4),
- Sinakvillar, stundum ásamt rofi.

Tíðni tilkynninga um rákvöðvalýsu, alvarlegar aukaverkanir á nýru og lifur (samanstanda aðallega af hækkuðum lifrartransamínösum) er hærri fyrir 40 mg skammtinn.

**Börn:** Hækkun kreatínínkínasa  $>10$ xULN og einkenni frá vöðvum við líkamshjálfun eða aukið líkamlegt álag kom oftast fram í 52 vikna rannsókn hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna (sjá kafla 4.4). Að öðru leyti var öryggi við notkun rósuvastatíns svipað hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna.

#### 4.9 Ofskömmun

Engin sérstæk meðferð er við ofskömmun. Við ofskömmun ætti að veita sjúklingi meðferð í samræmi við einkenni og stuðningsmeðferð eins og þörf krefur. Fylgjast skal með lifrarstarfsemi og CK gildum. Ólíklegt er að blóðskilun komi að gagni.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til temprunar á blóðfitu; HMG-CoA redúktasa hemlar

ATC flokkur: C10A A07

#### Verkunarháti

Rósuvastatín er sérhæfður samkeppnishemill HMG-CoA redúktasa, sem er hraðatakmarkandi ensímið sem ummyndar 3-hýdroxy-3-metýlglytaryl kóensím A í mevalónat, forefni kólesteróls.

Aðalverkunarstaður rósuvastatíns er lifrin, sem er marklíffærið fyrir lækun kólesteróls.

Rósuvastatín fjölgar LDL viðtökum á yfirborði frumna í lifur, eykur upptöku og niðurbrot LDL og hindrar nýmyndun VLDL í lifur, þannig að heildarfjöldi VLDL og LDL eininga minnkar.

#### Lyfhrif

Rósuvastatín dregur úr hækkuðu LDL-kólesteróli, heildarkólesteróli og þríglýseríðum og hækkar HDL-kólesteról. Það lækkar einnig ApoB, nonHDL-kólesteról, VLDL-kólesteról, VLDL-þríglýseríða og hækkar ApoA-I (sjá töflu 2). Rósuvastatín lækkar einnig hlutföll LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls, heildarkólesteróls/HDL-kólesteróls og nonHDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls og ApoB/ApoA-I.

**Tafla 2 Svörun við skammti hjá sjúklingum með eðlislæga kólesterólhækkun í blóði (tegund IIa og IIb) (meðalbreyting leiðrétt frá grunnlínu í prósentum)**

| Skammtur | N  | LDL-kól. | Heildarkól. | HDL-kól. | Þríglýseríð | nonHDL-kól. | ApoB | ApoA-I |
|----------|----|----------|-------------|----------|-------------|-------------|------|--------|
| Lyfleysa | 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      |

Verkun kemur fram innan 1 viku frá því að meðferð er hafin og 90% af hámarkssvörun kemur fram innan 2 vikna. Hámarkssvörun kemur yfirleitt fram eftir 4 vikna meðferð og helst eftir það.

#### Klínísk verkun og öryggi

Rósuvastatín er árangursríkt hjá fullorðnum með kólesterólhækkun í blóði, með og án hækkunar á þríglýseríðum í blóði, óháð kynþætti, kyni eða aldri og hjá sérstökum sjúklingahópum svo sem sykursjúkum eða sjúklingum með ættgenga kólesterólhækkun í blóði.

Samanlagðar niðurstöður úr III. stigs rannsóknum sýna að rósuvasatín er árangursríkt til meðferðar á meirihluta sjúklinga með tegund IIa og IIb kólesterólhækkun í blóði (meðal grunnlína LDL-kólesteról um 4,8 mmól/l) til að ná viðurkenndum EAS (European Atherosclerosis Society; 1998)

viðmiðunarmörkum; um 80% sjúklinga sem fengu meðferð með rósuvasatíni 10 mg náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteról gildi (<3 mmól/l).

Í stórra rannsókn fengu 435 sjúklingar, með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rósuvasatín í skömmtum sem voru auknir smám saman (force-titration design) úr 20 mg í 80 mg.

Við alla skammta komu fram gagnleg áhrif á fitugildi og meðferðarmarkmið. Eftir skammtabreytingu að 40 mg daglega (12 vikna meðferð), lækkaði LDL-kólesteról um 53%. 33% sjúklinga náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteról gildi (<3 mmól/l).

Í opinni rannsókn fengu 42 sjúklingar, með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rósuvasatín í skömmtum sem voru auknir smám saman (force-titration design) þar sem svörun við rósuvasatín 20-40 mg var metin. Lækkun LDL-kólesteróls hjá heildarþýðinu var að meðaltali 22%.

Í klínískum rannsóknum hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga hefur verið sýnt fram á að rósuvasatín hefur viðbótarverkun til lækkunar á þríglýseríðum þegar það er notað ásamt fenofibrati og til hækkunar á HDL-kólesteróli þegar það er notað ásamt níacíni (sjá kafla 4.4).

Í fjölsetra, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (METEOR), var 984 sjúklingum á aldrinum 45 til 70 ára, sem voru í lítilli hættu á að fá kransæðasjúkdóm (skilgreint sem Framingham áhætta <10% á 10 árum) og með meðalgildi LDL-C 4,0 mmól/l (154,5 mg/dl) en með æðakölkun án merkjanlegra klínískra einkenna (subclinical atherosclerosis) (greint með þykkun í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (Carotid Intima Media Thickness [CIMT])), skipt með slembivali í tvo hópa sem fengu annað hvort 40 mg rósuvasatín einu sinni á dag eða lyfleysu í 2 ár.

Rósuvasatín hægði marktækt á framvindu hámarks þykkunar í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (hámarks CIMT) á 12 stöðum í hálsslagæðunum samanborið við lyfleysu um -0,0145 mm/ári [95% öryggismörk -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Breytingin frá grunnlínu var -0,0014 mm/ári (-0,12%/ári (ekki marktækt)) fyrir rósuvasatín samanborið við versnun um +0,0131 mm/ári (1,12%/ári (p<0,0001)) fyrir lyfleysu.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á beina fylgni milli minni þykkunar í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (CIMT) og minnkaðrar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Þýðið sem rannsakað var í METEOR rannsókninni var í lítilli áhættu á kransæðasjúkdómi og gefur ekki mynd af markhópnum fyrir rósuvasatín 40 mg. Aðeins á að ávísa 40 mg skammt til sjúklinga með alvarlega blóðkólesterólhækkun og sem eru í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 4.2).

Í JUPITER rannsókninni (Justification for Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) voru áhrif rósuvasatíns á tíðni alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar metin hjá 17.802 körlum (≥ 50 ára) og konum (≥ 60 ára). Þátttakendum var skipt með slembivali í tvo hópa sem fengu annaðhvort lyfleysu (n=8.901) eða rósuvasatín 20 mg einu sinni á sólarhring (n=8.901) og var þeim fylgt eftir í að meðaltali 2 ár.

Þéttni LDL-kólesteróls lækkaði um 45% (p<0,001) í hópnum sem fékk rósuvasatín samanborið við lyfleysuhópinn.

Í greiningu sem gerð var eftir að rannsókninni lauk (post hoc), á undirhópi einstaklinga sem voru í mikilli áhættu og höfðu Framingham áhættuskor > 20% í upphafi (1.558 einstaklingar), sást marktæk



lækkun á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilablóðföllum og hjartabilunum ( $p=0,028$ ), hjá þeim sem voru á meðferð með rósuvasatíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Minnkun heildaráhættu á að ná endapunkti var 8,8 á hver 1.000 sjúklingaár. Heildaráhættu var óbreytt hjá þessum mikla áhættuhópi ( $p=0,193$ ). Í greiningu sem einnig var gerð eftir að rannsókninni lauk hjá undirhópi einstaklinga sem voru í mikilli áhættu (9.302 einstaklingar alls) og höfðu áhættuskor  $\geq 5\%$  í upphafi (framreiknað fyrir sjúklinga eldri en 65 ára) var marktæk lækkun á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilablóðföllum og hjartabilunum ( $p=0,0003$ ), hjá þeim sem fengu rósuvasatín meðferð samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Minnkun heildaráhættu á að ná endapunkti var 5,1 á hver 1.000 sjúklingaár. Heildaráhættu var óbreytt hjá þessum mikla áhættuhópi ( $p=0,076$ ).

Í JUPITER rannsókninni héttu 6,6% einstaklinga sem voru á rósuvasatíni og 6,2% einstaklinga sem fengu lyfleysu á meðferðinni vegna aukaverkunar. Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð var hætt voru: vöðvaverkir (0,3% rósuvasatín, 0,2% lyfleysa), kviðverkir (0,03% rósuvasatín, 0,02% lyfleysa) og útbrot (0,02% rósuvasatín, 0,03% lyfleysa).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast eða jafn oft fyrir í rósuvasatínþópnum samanborið við lyfleysu voru þvagfærasýking (8,7% rósuvasatín, 8,6% lyfleysa), nefkoksbólga (7,6% rósuvasatín, 7,2% lyfleysa), bakverkur (7,6% rósuvasatín, 6,9% lyfleysa) og vöðvaverkir (7,6% rósuvasatín, 6,6% lyfleysa).

### Börn

Í tvíblindri, slembiráðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 12 vikur ( $n=176$ , 97 drengir og 79 stúlkur) sem fylgt var eftir með opnum fasa ( $n=173$ , 96 drengir og 77 stúlkur) sem stóð í 40 vikur, þar sem skammtar rósuvasatíns voru auknir smám saman (dose-titration), fengu sjúklingar á aldrinum 10-17 ára (á Tanner stigi II-V, stúlkur höfðu haft tíðablæðingar í að minnsta kosti 1 ár) sem höfðu arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, 5, 10 eða 20 mg af rósuvasatíni eða lyfleysu á sólarhring í 12 vikur og síðan fengu allir rósuvasatín daglega í 40 vikur.

Við upphaf rannsóknarinnar voru um það bil 30% þátttakenda á aldrinum 10-13 ára og um það bil 17%, 18%, 40% og 25% þátttakenda voru á Tanner stigi II, III, IV og V, talið í sömu röð.

LDL-kólesteról lækkaði um 38,3%, 44,6% og 50,0% við gjöf 5, 10 og 20 mg af rósuvasatíni, talið í sömu röð, samanborið við 0,7% af lyfleysu.

Við lok 40 vikna opna fasans þar sem skammtar voru auknir smám saman þar til markmiði var náð, allt að hámarki 20 mg einu sinni á sólarhring, höfðu 70 af 173 sjúklingum (40,5%) náð því LDL-kólesterólgildi sem stefnt var að, sem var lægra en 2,8 mmól/l.

Eftir 52 vikna rannsóknarmeðferð, greindust engin áhrif á vöxt, þyngd, líkamsþyngdarstuðul eða kynþroska (sjá kafla 4.4). Reynsla af klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum er takmörkuð og eru áhrif langtíma meðferðar með rósuvasatíni ( $>1$  ár) á kynþroska ekki þekkt. Þessi rannsókn ( $n=176$ ) var ekki sniðin til samanburðar á mjög sjaldgæfum aukaverkunum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Hámarksþéttni rósuvasatíns í plasma næst um 5 klst. eftir inntöku. Heildaráðgengi lyfsins er um 20%.

### Dreifing

Rósuvasatín er að miklu leyti tekið upp af lifrinni, þar sem megnið af nýmyndun kólesteróls og úthreinsun LDL-kólesteróls fer fram. Dreifingarrúmmál rósuvasatíns er um það bil 134 l.

Rósuvasatín er um 90% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni.

### Umbrot

Rósuvasatín er að litlu leyti umbrotið (um 10%). Rannsóknir á umbrotum *in vitro* þar sem notaðar voru lifrarfrumur manna benda til þess að rósuvasatín sé lélegt hvarfefni fyrir cytókróm P450 háð umbrot. CYP2C9 var megin ísóensímið sem kom við sögu, en 2C19, 3A4 og 2D6 komu minna við sögu. Aðalumbrotsefnið sem greind voru eru N-desmetýl og laktón umbrotsefni.

N-desmetýl umbrotsefnið er um 50% minna virkt en rósuvasatín, en aftur á móti er laktón umbrotsefnið ekki álitid hafa klíníska verkun. Meira en 90% af virkni HMG-CoA redúktasa hemils í blóðrás má rekja til rósuvasatíns.

### Útskilnaður

Um 90% af rósuvasatín skammtinum skilst óbreyttur út með hægðum (samanstendur af frásöguðu og ófrásöguðu virku efni) og það sem eftir er skilst út með þvagi. Um 5% skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Helmingunartími brotthvarfs í plasma er um 19 klst. Helmingunartími brotthvarfs breytist ekki við stærri skammta. Rúmfraðileg plasmaúthreinsun er að meðaltali um 50 l/klst. (breytistuðull

21,7%). Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla á OATP-C háður himnuflutningur þátt í upptöku rósuvasatíns í lifur. Þessi flutningur er mikilvægur í brotthvarfi rósuvasatíns úr lifur.

#### Línuleiki

Altæk þéttni rósuvasatíns eykst í hlutfalli við skammt. Engar breytingar verða á mæligildum lyfjahvarfa eftir endurtekna daglega skammta.

#### Sérstakir sjúklingahópar:

**Aldur og kyn:** Aldur og kyn höfðu engin áhrif sem höfðu klínískka þýðingu á lyfjahvörf rósuvasatíns. Lyfjahvörf rósuvasatíns hjá börnum og unglingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði voru svipuð og hjá fullorðnum sjálfboðaliðum (sjá „Börn“ hér fyrir neðan).

**Kynþáttur:** Rannsóknir á lyfjahvörfum sýna um 2-falda hækkun á miðgildum AUC og  $C_{max}$  hjá asískum einstaklingum (Japanir, Kínverjar, Filippseyingar, Víetnamar og Kóreumenn) í samanburði við einstaklinga af hvítum kynþætti. Hjá asísk-indverskum einstaklingum sést um 1,3-föld hækkun á miðgildi AUC og  $C_{max}$ . Við þýðisgreiningu lyfjahvarfa kom ekki fram neinn klínískur munur sem máli skiptir á lyfjahvörfum milli einstaklinga af hvítum kynþætti og svörtum.

**Skert nýrnastarfsemi:** Í rannsókn hjá sjúklingum með misskerta nýrnastarfsemi, hafði væg til í meðallagi skert nýrnastarfsemi engin áhrif á plasmabéttni rósuvasatíns eða N-desmetýl umbrotsefnisins. Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $<30$  ml/mín.) jókst aftur á móti plasmabéttinn þrefalt og þéttni N-desmetýl umbrotsefnisins nífaldaðist, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Við jafnvægi var plasmabéttni rósuvasatíns hjá einstaklingum í blóðskilun um 50% hærri samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

**Skert lifrarstarfsemi:** Í rannsókn hjá sjúklingum með misskerta lifrarstarfsemi komu engin merki fram um aukna útsetningu (exposure) rósuvasatíns hjá einstaklingum með Child-Pugh skor 7 eða lægra.

Hins vegar tvöfaldaðist að minnsta kosti altæk útsetning hjá tveimur sjúklingum með Child-Pugh skor 8-9 í samanburði við einstaklinga með lægra Child-Pugh skor. Engin reynsla liggur fyrir hvað varðar einstaklinga með Child-Pugh skor herra en 9.

**Börn:** Lyfjahvarfabreytur hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði á aldrinum 10 til 17 ára hafa ekki verið skilgreindar að fullu. Lítil lyfjahvarfarannsókn með rósuvasatíni (gefnu í töflum) hjá 18 börnum sýndi að útsetning fyrir lyfinu hjá börnum er sambærileg við útsetningu hjá fullorðnum. Þar að auki gefa niðurstöður til kynna að ekki megi vænta mikilla frávikna þegar reiknað er út frá hlutfallslegum skammti.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Sérhæfð próf sem segja til um áhrif á hERG hafa ekki verið metin. Aukaverkanir sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu voru: Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram skaðlegar breytingar í lifrarvef hjá músum, rottum og í minna mæli en einnig áhrif á gallblöðru hjá hundum, en ekki hjá öpum. Að auki komu fram skaðlegar áhrif á eistu hjá öpum og hundum við stærri skammta. Eituráhrif á æxlun komu fram hjá rottum, þar sem minni gotastærð, minni fæðingarþyngd og skertar lífslíkur afkvæma komu fram við skammta sem voru skaðlegir móður og altæk þéttni var margfalt hærri en sem svarar ráðlögðu þéttibili.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Krospóvídón gerð A

Kalsíum hýdrógen fosfat tvíhýdrat

Mjólkursykurseinhýdrat

Magnesíumsterat

#### Töfluhúð

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Mjólkursykurseinhýdrat

Macrocol 3350

Tríacetín

Karmín (E120) (10 mg, 20 mg og 40 mg töflur)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

30 mánuðir.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnur PVC/PVDC ál og ál-ál: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 töflur

HDPE töfluglös sem innihalda súrefnisgleypa (oxygen absorber): 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður,

Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

5 mg: IS/1/12/072/01

10 mg: IS/1/12/072/02

20 mg: IS/1/12/072/03

40 mg: IS/1/12/072/04

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

28. febrúar 2013.