

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE/INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehavere af markedsføringstilladelse/ansøgere</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Wien Østrig	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles, Belgien	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danmark	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Frankrig	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athen	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehavere af markedsføringstilladelse/ansøge re</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Grækenland				
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danmark	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Det Forenede Kongerige	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nederlandene	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgien	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nederlandene	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca – Produtos	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehavere af markedsføringstilladelse/ansøge re</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal				
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Sverige	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Det Forenede Kongerige	Crestor	5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CRESTOR 5 mg (se bilag I)

Rosuvastatin (Crestor) 10 mg er i øjeblikket godkendt i flertallet af medlemsstaterne som start- og vedligeholdelsesdosis med et acceptabelt risk/benefit forhold. Ajourførte oplysninger fra kliniske undersøgelser og post-marketing oplysninger giver ikke grund til at ændre denne vurdering eller anbefale nærmere bestemte ændringer af ordineringsoplysningerne for dette dosisniveau.

Forskellen i lipidsænkende virkning mellem rosuvastatin 5 mg og 10 mg svarer til, hvad man kan forvente af et statin, dvs. en fordobling af dosis fra 5 mg til 10 mg (uanset om det sker ved højere startdosis eller ved optitrering) giver en gennemsnitlig reduktion af LDL-C på 6 %, fra i gennemsnit 41 % til 47 %. At vurdere relevansen af en sådan trinvis reduktion er en kompliceret opgave, som må inddrage den foreliggende dokumentation for behandlingsresultater i kliniske undersøgelser med denne kategori af lægemidler. Dette afspejler sig i de behandlings-guidelines, der er udarbejdet af videnskabelige selskaber. De foreliggende oplysninger giver ikke grundlag for at fastlægge en generel tærskelværdi, ud over hvilken yderligere nedsættelse af LDL-C er nytteløs. Den mulige relevans af behovet for >45 % reduktion af LDL-C og det forhold, at dette ville kunne tages i betragtning gennem individualiseret valg af startdosis, anerkendes i forvejen af CHMP for andre produkter af denne kategori.

De samlede erfaringer med rosuvastatin 5 mg er mere begrænsede end med 10 mg, men de foreliggende oplysninger fra kliniske undersøgelser og post-marketing oplysninger giver ikke holdepunkt for, at 5 mg doseringen på gruppeniveau skulle have nogen relevant sikkerhedsmæssig fordel frem for 10 mg doseringen. Ingen oplysninger underbygger, at dosis-bivirkningskurven (myopati, hepatotoksicitet) skulle være stejlere for rosuvastatin end for andre statiner. Det anses ikke for nødvendigt med et generelt krav om et højere forhold mellem startdosis og maksimaldosis for rosuvastatin (20 mg i den almindelige målpopulation, 40 mg i udvalgte patienter) end det, der er blevet krævet for andre statiner, som er vurderet af CHMP (simvastatin, pravastatin). Ved valg af startdosis bør der snarere tages hensyn til mulige sikkerhedsmæssige betænkeligheder vedrørende den enkelte patient, f.eks. baseret på følsomhed for bivirkninger og farmakokinetiske overvejelser.

Det kan konkluderes, at benefit/risk-forholdet er gunstigt for Crestor 5 og Crestor 10 mg som alternative startdoser. Ved valg af startdosis til den enkelte patient bør aspekter vedrørende virkning og sikkerhed indgå i overvejelserne som nærmere beskrevet i produktresuméet.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

På baggrund af, at det er konstateret,

- ⇒ at en dagsdosis af Crestor på 10 mg giver større reduktion i LDL-C end 5 mg,
- ⇒ at der ikke ses at være væsentlig forskel i sikkerheden eller tolerabiliteten af rosuvastatin 5 mg og 10 mg ud fra post-marketing oplysninger eller oplysninger fra kliniske undersøgelser,

konkluderes det, at benefit/risk forholdet er gunstigt for Crestor 5 mg og Crestor 10 mg som alternative startdoser. Ved valg af startdosis til den enkelte patient bør forhold vedrørende virkning og sikkerhed tages i betragtning som nærmere beskrevet i produktresuméet.

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Crestor 5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatin calcium).

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Rund, gul, mærket med "ZD4522" og "5" på den ene side og jævn på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Som supplement til diætbehandling ved primær hyperkolesterolæmi (type IIa inklusiv heterozygot familiær hyperkolesterolæmi) eller kombineret dyslipidæmi (type IIb), hvor diæt og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger (f.eks. motion og vægtreduktion) er utilstrækkelige.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi, som supplement til diæt og anden lipidsænkende behandling (feks. LDL afærese) eller hvis disse foranstaltninger er utilstrækkelige.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Inden behandling bør patienten sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, som bør fortsættes under behandlingen.

Dosis bør individualiseres efter behandlingsmål og patientrespons, i henhold til gældende guidelines. Anbefalet startdosis er 5 eller 10 mg peroralt én gang daglig hos patienter som ikke tidligere har været i behandling med statin og patienter som skifter fra andre HMG-CoA reduktase inhibitorer. Valg af startdosis bør indeholde overvejelser omkring den enkelte patients individuelle kolesterolværdi og fremtidige risiko for hjertekarsygdom såvel som den mulige risiko for bivirkninger (se nedenfor). Om nødvendigt, kan dosisjustering til næste dosis niveau foretages efter 4 uger (se afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber). I lyset af den øgede rapportering af bivirkninger for en dosis på 40 mg sammenlignet med lavere doser (se afsnit 4.8 Bivirkninger), skal en endelig titrering til maksimum dosis på 40 mg kun overvejes hos patienter med svær hyperkolesterolæmi med høj risiko for hjertekarsygdom (særligt familiær hyperkolesterolæmi) som ikke opnår deres ønskede behandlingsmål med 20 mg, og hvor rutine opfølgning vil blive udført (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). Der anbefales specialist overvågning, når doser på 40 mg påbegyndes.

Crestor kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde.

Anvendelse hos børn

Effekt og sikkerhed er ikke fastlagt hos børn. Erfaring hos børn er begrænset til et lille antal patienter (8 år og opefter) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Derfor anbefales Crestor ikke til børn på nuværende tidspunkt.

Anvendelse hos ældre

En startdosis på 5 mg anbefales til patienter > 70 år (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). Ingen anden dosisjustering er nødvendig i relation til alder.

Dosis hos patienter med nyreinsufficiens

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

Anbefalet startdosis er 5 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (creatinin clearance <60 ml/min). Doser på 40 mg er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Crestor er kontraindikeret hos patienter med svær nyreinsufficiens i alle doser. (se afsnit 4.3 Kontraindikationer og 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

Dosis hos patienter med leverinsufficiens

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

Race

Øget systemisk eksponering hos Japanske og Kinesiske patienter er blevet observeret (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber). Anbefalet startdosis er 5 mg for patienter af Japansk og Kinesisk oprindelse. Doser på 40 mg er kontraindiceret.

Japanske og Kinesiske patienter (se afsnit 4.3 Kontraindikationer og 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

Doser hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati

Anbefalet startdosis er 5 mg hos patienter med prædisponeringsfaktorer for myopati (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Doser på 40 mg er kontraindiceret i disse patienter (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

4.3 Kontraindikationer

Crestor er kontraindikeret:

- i patienter med overfølsomhed overfor et eller flere af indholdsstofferne.
- i patienter med aktiv leversygdom inklusiv uforklarlige, vedvarende stigninger i serum transaminaser og enhver transaminase stigning som overstiger 3 gange den øvre normale grænseværdi (ULN).
- i patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin clearance <30 ml/min).
- i patienter med myopati.
- i patienter med samtidig administration af ciclosporin.
- under graviditet og amning samt hos kvinder i den fødedygtige alder som ikke benytter sikker antikonception.

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

- moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance <60 ml/min)
- hypothyreoidisme
- personlig eller familiær arvelige muskelsygdomme
- tidligere muskeltoksicitet set ved fibrat eller anden HMG-CoA reductasehæmmer.
- alkoholmisbrug
- situationer hvor der kan forekomme et øget plasmaniveau
- Japanske og Kinesiske patienter

- samtidig anvendelse af fibrater

(se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion og 5.2 Farmakokinetiske egenskaber)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrepåvirkninger

Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest og hovedsagelig tubulær af oprindelse) hos patienter behandlet med højere Crestor doser, specielt 40 mg hvor det i de fleste tilfælde var forbigående eller periodisk tilbagevendende. Proteinuri har ikke vist sig at være tegn på akut eller progressiv nyresygdom (se afsnit 4.8 Bivirkninger). Evaluering af nyrefunktion bør overvejes ved rutine opfølgning af patienter behandlet med 40 mg.

Skeletmuskulaturpåvirkninger

Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, fx myalgi, myopati og sjældent rhabdomyolyse, hos individer behandlet med Crestor uafhængig af dosis, men specielt med doser > 20 mg.

Creatinin kinase måling

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

Inden behandling

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

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

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

Under behandling

Patienter bør instrueres i straks at melde tilbage ved uforklarlige muskelsmerter, muskelsvagthed eller kramper specielt ved samtidig ubehag eller feber. CK værdier bør måles hos disse patienter. Behandling bør seponeres, hvis CK værdierne er markant forhøjede (>5xULN) eller ved svære muskelsymptomer med dagligt ubehag (også hvis CK niveauer er ≤5xULN). Hvis symptomerne forsvinder og CK niveauerne normaliseres bør det overvejes at genopstarte behandlingen med Crestor eller anden HMG-CoA reduktasehæmmer ved laveste dosis med tæt monitorering.

Rutine monitorering af CK niveauer hos asymptomatiske patienter er ikke påkrævet.

I kliniske undersøgelser var der ikke tegn på øget påvirkning af skeletmuskulaturen hos det lille antal patienter, der fik Crestor og anden samtidig behandling. Dog er der set en stigning i incidensen af myositis og myopati hos patienter behandlet med andre HMG-CoA reduktasehæmmere sammen med fibrinsyrederivater inklusiv gemfibrozil, ciclosporin, nikotinsyre, azol antifungalmidler, proteasehæmmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øger risikoen for myopati når det gives sammen med nogle HMG-CoA reduktasehæmmere. Derfor bør kombinationen af Crestor og gemfibrozil undgås.

Fordelen ved yderligere sænkning af lipidniveauerne ved kombineret brug af Crestor og fibrater eller niacin bør vægtes nøje mod den potentielle risiko ved disse kombinationer. Doser på 40 mg er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af fibrat (se afsnit 4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion og 4.8 Bivirkninger).

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

Leverpåvirkninger

Som med andre HMG-CoA reductasehæmmere bør Crestor anvendes med forsigtighed hos patienter som indtager store mængder alkohol og/eller tidligere har haft leversygdom. Der anbefales leverfunktionsmålinger før og 3 måneder efter behandlingsstart. Crestor bør seponeres eller dosis reduceres ved vedvarende serum transaminaser større end 3 gange den øvre normale grænseværdi.

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

Race

Farmakokinetiske studier viser en øget eksponering hos Japanske og Kinesiske patienter sammenlignet med kaukasere (se afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde og afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ciclosporin: Ved samtidig behandling med Crestor og ciclosporin var rosuvastatin's AUC værdier i gennemsnit 7 gange højere end hos raske frivillige (se afsnit 4.3 Kontraindikationer). Samtidig administration påvirkede ikke ciclosporin's plasmakonzentration.

Vitamin K antagonist: Som med andre HMG-CoA reductasehæmmere kan initiering af behandling eller dosis optitrering med Crestor hos patienter som samtidig behandles med vitamin K antagonist (f.eks. warfarin) resultere i en stigning i International Normaliseret Ratio (INR). Seponering eller nedtitrering af Crestor kan resultere i et fald i INR. I sådanne situationer bør passende monitorering af INR foranstalles.

Gemfibrozil og andre lipidsænkende produkter: Samtidig behandling med Crestor og gemfibrozil medførte en 2-foldig stigning i rosuvastatin's C_{max} og AUC (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

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

Antacida: Samtidig dosering af Crestor med en syreneutraliserende suspension af aluminium og magnesiumhydroxid medførte et fald i rosuvastatin's plasmakonzentration med ca. 50 %. Dette blev mindsket, når antacida blev doseret 2 timer efter Crestor. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke undersøgt.

Erythromycin: Samtidig anvendelse af Crestor og erythromycin medførte et fald på 20 % i AUC (0-t) og i et fald på 30 % i C_{max} af rosuvastatin. Denne interaktion kan skyldes en øget tarmmotilitet forårsaget af erythromycin.

Peroral antikonception/hormonsubstitutionsbehandling: Samtidig anvendelse af Crestor og et peroralt antikonceptivum medførte en stigning i ethinylestradiol's og norgestrel's AUC på henholdsvis 26 % og 34 %.

Disse øgede plasmaniveauer bør tages i betragtning, når dosis af peroral antikonceptiva fastsættes. Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra personer som har taget Crestor og hormonsubstitutionsbehandling samtidig og derfor kan en lignende effekt ikke udelukkes. Dog har kombinationen været udbredt hos kvinder i de kliniske undersøgelser og var her veltolereret.

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

Cytochrom P450 enzymer: Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser, at rosuvastatin hverken inhiberer eller inducerer cytochrom P450 isoenzymer. Desuden fungerer rosuvastatin kun i ringe grad som substrat for disse isoenzymer. Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner mellem rosuvastatin og enten fluconazol (en hæmmer af CYP2C9 og CYP3A4) eller ketoconazol (en hæmmer af CYP2A6 og CYP3A4). Samtidig administration af itraconazol (en hæmmer af CYP3A4) og rosuvastatin medførte en stigning på 28 % i AUC for rosuvastatin. Denne lille stigning anses ikke klinisk relevant. Der forventes derfor ingen interaktioner stammende fra cytochrom P450 medieret metabolisme.

4.6 Graviditet og amning

Crestor er kontraindikeret under graviditet og amning.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende passende antikonception. Da kolesterol og andre produkter fra kolesterolbiosyntesen er essentielle for fosterets udvikling er den potentielle risiko ved hæmning af HMG-CoA reduktase større end fordelene ved behandling under graviditet. Dyrestudier giver begrænset bevis på reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). Hvis en patient bliver gravid under anvendelse af Crestor, skal behandlingen seponeres med det samme.

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Crestor's indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Baseret på dets farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt at Crestor påvirker denne evne. Der bør tages hensyn til, at der kan forekomme svimmelhed under behandling.

4.8 Bivirkninger

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

Hyppigheden af bivirkningerne opdeles på følgende måde: Almindelig (>1/100, <1/10); Usædvanlig (>1/1000, <1/100) Sjældent (>1/10 000, <1/1000).

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjældent: Overfølsomhedsreaktioner som f.eks. angioødem.

Sygdomme i nervesystem

Almindelig: Hovedpine, svimmelhed.

Gastrointestinale sygdomme

Almindelig: Obstipation, kvalme, abdominale smerter.

Sygdomme i hud og subkutane væv

Usædvanlig: udslæt, kløe og nældefeber.

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv
Almindelig: Myalgi.
Sjælden: Myopati og rhabdomyolyse.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet
Almindelig: Asteni.

Som med andre HMG-CoA reduktase hæmmere er der tendens til at bivirkninghyppigheden er dosisafhængig.

Nyrepåvirkninger:

Der er observeret proteinuri (påvist ved sticktest og hovedsagelig tubulær af oprindelse) hos patienter behandlet med Crestor. Skift i urinprotein fra "ingen" eller "spor" til "++" eller mere på et tidspunkt under behandling med 10 og 20 mg sås hos <1 % af patienterne og hos ca. 3 % af patienterne med 40 mg. En mindre stigning i skift fra "ingen" eller "spor" til "+" blev observeret med dosis på 20 mg. I de fleste tilfælde reduceres eller forsvinder proteinuri spontant ved fortsat behandling og der er ikke vist, at det er tegn på akut eller progressiv nyresygdom.

Skeletmuskulaturpåvirkninger: Der er rapporteret om påvirkninger af skeletmuskulaturen, fx myalgi, myopati og sjældent rhabdomyolyse, hos individer behandlet med Crestor uafhængig af dosis, men specielt med doser > 20 mg.

Hos patienter behandlet med rosuvastatin er der set en dosisafhængig øgning i CK niveauer; de fleste tilfælde var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK niveauer er forhøjede (>5xULN) bør behandlingen afbrydes (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA reduktasehæmmere

ATC-kode: C10 A A07

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske virkninger

Crestor reducerer forhøjet LDL-kolesterol, total kolesterol og triglycerider og øger HDL kolesterol. Det sænker også ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG og øger ApoA-I (se tabel 1). Crestor sænker også forholdene LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C og nonHDL-C/HDL-C samt ApoB/ApoA-I.

Tabel 1: Dosisrespons hos patienter med primær hyperkolesterolaemi (type IIa og IIb)
(justeret gennemsnitsændring fra baselinien i procent).

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

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

Klinisk effekt:

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

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

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

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

I kliniske undersøgelser med et begænset antal patienter har Crestor vist en additiv effekt i sænkning af triglycerider ved kombination med fenofibrat og i øgning af HDL-C niveauer i kombination med niacin (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Det er ikke påvist, at rosuvastatin forebygger følgekomplicationer forbundet med lipidabnormaliteter såsom koronar hjertesygdomme, da mortalites- og morbiditets undersøgelser med Crestor endnu ikke er færdiggjort.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Maksimale plasmakoncentrationer af rosuvastatin opnås ca. 5 timer efter peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 20%.

Distribution: Rosuvastatin optages hovedsagelig af leveren, det primære organ for kolesterol syntese og LDL-C clearance. Rosuvastatin's distributionsvolumen er ca. 134L. Rosuvastatin er bundet ca. 90 % til plasmaproteiner, hovedsagelig til albumin.

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

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

Linearitet: Rosuvastatin's systemiske eksponering stiger proportionelt med dosis. Der ses ingen ændringer i farmakokinetiske parametre efter gentagne daglige doser.

Særlige grupper:

Alder og køn: Alder og køn har ingen klinisk relevant effekt på rosuvastatin's farmakokinetik.

Race: Farmakokinetiske studier viser en ca. fordoblet stigning i gennemsnits AUC sammenlignet med vestlige kaukasiere hos både Japanske patienter bosiddende i Japan og Kinesiske patienter bosiddende i Singapore. De miljømæssige og genetiske bidrag til disse forskelle er ikke fastlagt. En farmakokinetisk populationsanalyse viste ikke nogen klinisk relevant farmakokinetisk forskel blandt kaukasiere og sorte grupper.

Nyreinsufficiens: I en undersøgelse hos individer med varierende grad af nyreinsufficiens, havde mild til moderat nyresygdom ingen indflydelse på rosuvastatin's eller N-desmethyl metabolittens plasmakonzentration. Hos individer med svær nyreinsufficiens ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sås en 3-foldig stigning i plasmakonzentration og en 9-foldig stigning i koncentrationen af N-desmethyl metabolitten sammenlignet med raske frivillige. Rosuvastatin's steady state plasmakonzentrationer hos patienter i hæmodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med raske frivillige.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitets potentiale. I en præ- og postnatal undersøgelse hos rotter sås reproduktionstoksicitet i form af reduktion i kuldstørrelser, kuldvægt og ungenes overlevelse. Dette sås ved maternel toksiske doser ved systemiske eksponeringer adskillige gange højere end det terapeutiske eksponeringsniveau.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne

Lactose monohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Calciumphosphat
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Glyceroltriacetat
Titaniumdioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister: Må ikke opbevares over 30°C. Opbevares i den originale emballage.
HDPE beholder: Må ikke opbevares over 30°C. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blister af aluminium laminat/aluminium folie 7, 14, 15 , 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 og 100
tabletter samt HDPE beholder med 30 og 100 tabletter.

Det er ikke alle pakningstørrelser, som er markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<Se bilag I - Udfyldes nationalt>

{Navn og adresse}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<Udfyldes nationalt>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<Udfyldes nationalt>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

