

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ SEKÄ MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JA HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija/hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153,A-1037 Vienna Austria	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/SRoskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ranska	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Greece	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	AstraZeneca A/S	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija/hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark			tabletti	
Irlanti	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija/hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Sweden	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
UK	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO CRESTOR 5 mg:n TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Rosuvastatiini (Crestor) 10 mg on tällä hetkellä hyväksytty useimmissa jäsenvaltioissa aloitus- ja ylläpitoannoksena, jolla on hyväksyttävä hyöty-/riskisuhde. Ajantasaiset kliiniset tutkimuksista saadut tiedot ja markkinoille saattamisen jälkeiset tiedot eivät anna perusteluja muuttaa tätä arviota tai suositella erityisiä muutoksia lääkemääräystietoihin tämän annostason osalta.

Rosuvastatiinin 5 mg:n ja 10 mg:n annoksen välinen ero lipidien alentamisessa on sama kuin statiinilla katsotaan olevan, toisin sanoen annoksen kaksinkertaistaminen 5 mg:sta 10 mg:aan (joko aloitusannoksella tai annosta suurentamalla) alentaa LDL-kolesterolia edelleen keskimäärin 6 % keskimääräisestä tasosta 41 %–47 %. Tämän edelleen alentumisen merkityksen arviointi on monimutkaista, ja siinä tulee ottaa huomioon tämän kategorian lääkkeitä saatavilla olevat tutkimustulokset. Tämä näkyy saatavilla olevissa asiantuntijoiden hoito-ohjeissa. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä yleisestä kynnystasosta, jonka alapuolelle LDL-kolesterolin alentaminen on hyödytöntä. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea (CHMP) on jo katsonut tämän kategorian muiden lääkevalmisteiden osalta, että mahdollisesti on syytä alentaa korkeampia kuin 45 %:n LDL-kolesterolitasoja ja että tämä tulisi ottaa huomioon yksilöllisen aloitusannoksen valinnassa.

Kokemukset rosuvastatiini 5 mg:sta ovat suppeammat kuin 10 mg:sta, mutta saatavilla olevat kliinisten tutkimusten ja markkinoille saattamisen jälkeiset tiedot eivät tue sitä, että 5 mg:n annoksesta olisi ryhmätasolla merkittävää turvallisuuteen liittyvää hyötyä 10 mg:n annokseen verrattuna. Mitkään tiedot eivät tue sitä, että rosuvastatiinilla olisi muihin statiineihin verrattuna suurempi annosvastaavuus haittavaikutusten (myopatia, hepatotoksisuus) suhteen. Ei pidetä tarpeellisena vaatia sitä, että rosuvastatiinin aloitusannoksen ja suurimman annoksen (20 mg yleisessä kohderyhmässä, 40 mg valikoiduilla potilailla) suhde olisi yleensä suurempi kuin se, jota on vaadittu muiden CHMP:n arvioimien statiinien (simvastatiini, pravastatiini) osalta. Aloitusannoksen valinnassa tulisi mieluummin ottaa huomioon yksittäisen potilaan turvallisuus esim. ottamalla huomioon herkkyyys haittavaikutuksille tai farmakokinetiikka.

Johtopäätöksenä on, että Crestor 5 mg:lla ja Crestor 10 mg:lla on hyvä hyöty-/riskisuhde vaihtoehtoisina aloitusannoksina. Yksittäisen potilaan aloitusannoksen valinnassa tulisi ottaa huomioon tehokkuus ja turvallisuus valmisteyhteenvedossa yksityiskohtaisesti esitetyllä tavalla.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Niiden havaintojen perusteella, että

- ⇒ Crestorin 10 mg:n päivittäinen annos vähentää LDL-kolesterolia 5 mg:n annosta enemmän
- ⇒ Markkinoille saattamisen jälkeisten tai kliinisten tutkimusten tietojen perusteella ei ole todisteita siitä, että rosuvastatiini 5 mg:n ja 10 mg:n välillä olisi merkittäviä turvallisuutta tai siedettävyyttä koskevia eroja.

Johtopäätöksenä on, että Crestor 5 mg:lla ja Crestor 10 mg:lla on hyvä hyöty-/riskisuhde vaihtoehtoisina aloitusannoksina. Yksittäisen potilaan aloitusannoksen valinnassa tulisi ottaa huomioon tehokkuus ja turvallisuus valmisteyhteenvedossa yksityiskohtaisesti esitetyllä tavalla.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Crestor 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina).

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valmisteen kuvaus:

5 mg: Pyöreä, keltainen tabletti, jonka toisella puolella ovat merkinnät 'ZD4522' ja '5' ja toinen puoli on ilman merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, painonpudotuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen Crestor-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Annostus on yksilöllinen ja tulee säätää hoitotavoitteen ja potilaan hoitovasteen mukaan, noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia.

Suositeltu aloitusannos on 5 tai 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joille ei ole aikaisemmin määrätty statiineja sekä potilaille, joille toinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä vaihdetaan rosuvastatiiniin. Aloitusannosta valittaessa tulee ottaa huomioon potilaan nykyinen kolesterolitaso, sydäntapahtumien riski ja mahdollisuus saada haittavaikutuksia (ks. alla). Annosta voidaan säätää seuraavalle tasolle neljän hoitoviikon jälkeen (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka). Koska 40 mg:n annoksen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän haittavaikutuksia kuin pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), annoksen suurentamista 40 mg:aan (maksimiannos) tulee harkita vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydäntapahtumien riski (erityisesti heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavat potilaat), joilla hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella ja jotka käyvät rutiininomaisesti tarkastuksessa (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa, kun 40 mg:n lääkitystä aloitetaan.

Crestor voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Käyttö lapsille:

Turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmennettu. Kokemusta Crestorin käytöstä lasten lääkitykseen on vain pienestä ryhmästä (≥ 8 -vuotiaita) potilaita, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, joten Crestoria ei toistaiseksi suositella käytettäväksi lapsille.

Käyttö vanhuksille:

Suositeltu aloitusannos > 70-vuotiaille potilaille on 5 mg (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Muuten annostusta ei tarvitse muuttaa iän takia.

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa. Suositeltu aloitusannos kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) on 5 mg. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Crestor on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3. Vasta-aiheet ja 5.2. Farmakokinetiikka).

Maksan vajaatoiminta:

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurentuneet potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat ≤ 7. Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2. Farmakokinetiikka). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Crestorilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh-pisteet ovat > 9. Crestor on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3. Vasta-aiheet).

Rotu

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu japanilaisilla ja kiinalaisilla potilailla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Syntyperältään japanilaisille tai kiinalaisille potilaille suositeltu aloitusannos on 5 mg. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen japanilaisille ja kiinalaisille potilaille (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 5.2 Farmakokinetiikka).

Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

Potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, suositeltu aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4 Varoituksen ja käyttöön liittyvät varotoimet). 40 mg:n annos on vasta-aiheinen joillekin edellä mainituista potilaista (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

4.3 Vasta-aiheet

Crestor on vasta-aiheinen

- potilaille, joilla on yliherkkyys rosuvastatiinille tai valmisteiden apuaineille,
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitearvon ylärajan,
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min),
- potilaille, joilla on myopatia,
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys,
- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

40 mg:n annos on vasta-aiheinen potilaille, joilla on myopatialle/rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä. Tällaisiin tekijöihin kuuluvat mm:

- kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkun toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua
- japanilaiset ja kiinalaiset potilaat
- samanaikainen fibraattien käyttö

(ks. kohdat 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 5.2 Farmakokinetiikka)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisvaikutukset:

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8. Haittavaikutukset). Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita 40 mg:n hoitoannosta saaville potilaille.

Luurankolihasvaikutukset:

Luurankolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyysia, on raportoitu Crestoria käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen:

Määrittäytuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-arvoja ei tule määrittää liikunnan jälkeen eikä muiden CK-arvojen suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-perusarvot ovat huomattavasti suurentuneet ($> 5 \times$ viitealueen yläraja) tulisi arvo tarkistaa 5-7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-taso on tarkistettunakin yli $5 \times$ viitealueen yläraja.

Ennen hoitoa:

Kuten muita HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Crestoria potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkun toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka)
- samanaikainen fibraattien käyttö

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt tulee arvioida tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla ($> 5 \times$ viitealueen yläraja).

Hoidon aikana:

Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ($> 5 \times$ viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin $\leq 5 \times$ viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Crestoria tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää.

Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiininomaisesti seurata.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luurankolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä Crestoria yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasinestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Crestorin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Crestorin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5. Yhteisvaikutukset ja 4.8.

Haittavaikutukset).

Crestoria ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolyyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohhtauksia).

Maksavaikutukset:

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Crestoria potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa. Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen Crestor-hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Crestor-hoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefroottinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, tulee perussairaus hoitaa ennen Crestor-hoidon aloittamista.

Rotu

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi japanilaisilla ja kiinalaisilla kuin valkoisilla (ks. kohdat 4.4 Annostus ja antotapa ja 5.2 Farmakokinetiikka).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siklosporiini: Kun Crestoria ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, suureni rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoihin tutkimushenkilöihin (ks. kohta 4.3. Vasta-aiheet).

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

K-vitamiinin estäjät: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini) saavia potilaita samanaikaisesti Crestorilla saattaa Crestor, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana nostaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Crestor-hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet: Gemfibrotsiilin käyttö suurensi rosuvastatiinin, kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien, pitoisuutta. Rosuvastatiinin C_{max}- ja pitoisuuspinta-alan arvot suurenivat kaksinkertaisiksi (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, toista fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin (≥ 1 g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

Antasidit: Annettaessa Crestoria yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidi-suspension kanssa laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni annosteltaessa antasidi kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Erytromysiini: Crestorin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC (0-t)-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Crestorin ja suun kautta otettavien

ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja vastaavasti norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole Crestorin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettista tietoa, ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeryhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

Muut lääkevalmisteet: Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Sytokromi-P450-entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu potilailla, jotka ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori). Itrakonatsolin (CYP3A4:n inhibiittori) ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin pitoisuuspinta-alaa (AUC-arvoa) 28 %. Tällaista pientä arvon suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyisi.

4.6 Raskaus ja imetys

Crestor on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana. Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos Crestoria käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

Rotissa rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen kohdalla ei asiasta ole tietoa (ks. kohta 4.3. Vasta-aiheet).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole tutkittu Crestorin vaikutusta henkilön ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Crestorin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että Crestor vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä.

Kliinisisä tutkimuksissa alle 4 % Crestoria käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittatapahtumien vuoksi.

Haittatapahtumien esiintyvyys on määritelty seuraavasti:
yleinen (>1/100, < 1/10); melko harvinainen (>1/1 000, <1/100); harvinainen (>1/10 000, <1/1000)

Immuunijärjestelmä
harvinainen: yliherkkyysoireet mukaan luettuna angioedeema

Hermosto
yleinen: päänsärky, heitehuimaus

Ruoansulatuselimistö
yleinen: ummetus, pahoinvointi, vatsakipu

Ihon ja ihonalainen kudokset

melko harvinainen: kutina, ihottuma ja urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

yleinen: lihassärky

harvinainen: myopatia ja rabdomyolyysi

Muut

yleinen: voimattomuus

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Crestoria saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana semikvantitatiivisesti arvioituna liuskatestin arvosta 0 tai ”juuri havaittava”, arvoon ”++” tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaava muutos arvoon ”+” oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Proteinurian kehittymisen ei ole osoitettu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta.

Luurankolihaksiin kohdistuvat vaikutukset: Luurankolihaksivaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyysiä, on raportoitu Crestoria käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttävillä potilailla on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievästä, oireettomasta ja ohimenevästä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut (> 5 kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Maksan kohdistuvat vaikutukset: Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä. Valtaosa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

4.9 Yliannostus

Ei ole spesifistä hoitoa, jos potilas on ottanut yliannoksen. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Maksan toimintaa ja kreatiinikinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A07

Vaikutusmekanismi:

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutarylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemisestä vastaava keskeinen elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynamiikka:

Crestor pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Crestor pienentää myös ApoB:n, nonHDL kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 1). Crestor pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL sekä muu kuin HDL kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-I.

Taulukko 1.

Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi IIa ja IIb)

(korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonais-kolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	nonHDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	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

Crestorin kliininen vaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saadaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Kliininen teho:

Crestor tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai familiaalinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan Crestor tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,98 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % Crestorin 10 mg:n tabletilta hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle Crestor-annosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla Crestor vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitetasoon saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42 homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan vaste 20-40 mg:lle Crestoria. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin koko potilasotoksessa 22 %.

On osoitettu, että yhdistettäessä Crestor fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä Crestor niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus. Crestor voidaan myös kombinoida kolesterolia sitoviin lääkkeisiin (sappihapposekvestrantteihin) (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Rosuvastatiiniin ei ole osoitettu pienentävän poikkeaviin rasva-arvoihin liittyvien kardiovaskulaaritapahtumien riskiä, sillä Crestorilla tehtävät kuolleisuus- ja sairastuvuustutkimukset ovat vielä kesken.

5.2 Farmakokinetiikka

Absorptio:

Rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa saadaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

Distribuutio:

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Metabolia:

Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyyli johdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Poistuminen:

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loput erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7%). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

Lineaarisuus:

Pitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu pitkään kestävässä säännöllisessä käytössä.

Erityisryhmät:

Ikä ja sukupuoli:

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan.

Rotu:

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että japanilaisilta ja kiinalaisilta mitatut rosuvastatiinin AUC –arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoisilta mitattuihin. Ympäristön ja geneettisten tekijöiden vaikutusta kyseiseen farmakokineettiseen eroon ei ole selvitetty. Populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta:

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiniinipuhdistuma oli <30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoihin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50% suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Maksan vajaatoiminta:

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat ≤ 7. Kahden potilaan, joiden Child-Pugh- pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenivat. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden

Child-Pugh-pisteiden arvo oli pienempi. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child-Pugh-pisteet ovat > 9.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, pitkään kestävä altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan kliinisessä käytössä.

Rotalle tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa ilmeni lisääntymistoksisuutta, sillä poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja jotka aiheuttivat hoitoannokseen verrattuna moninkertaisen altistumisen rosuvastatiinille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumfosfaatti
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyys:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Glyseroltriasetaatti
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

HDPE purkki: Säilytä alle 30°C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiinilaminaatti/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 tablettia.

HDPE purkit, joissa 30, 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<Ks liite I - täytetään kansallisesti>

{Nimi ja osoite}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<Täytetään kansallisesti. >

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Täytetään kansallisesti>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ