

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning/Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Wien Österrike	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Belgien	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bryssel, Belgien	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danmark	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Esbo Finland	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Frankrike	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Grekland	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Aten Grekland	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning/Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danmark	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Irland	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Förenade kungariket	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Italien	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nederländerna	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Luxemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bryssel Belgien	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Nederländerna	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nederländerna	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning/Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	2745-663 Barcarena Portugal				
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Sweden	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Förenade kungariket	Crestor	5 mg	Filmdragerad tablett	oral användning

BILAGA II

**EMEA:SVETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉN(ERNA)**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CRESTOR 5 mg (se bilaga I)

Rosuvastatin (Crestor) 10 mg godkänns för närvarande i majoriteten av medlemsstaterna som en start- och underhållsdos med ett acceptabelt förhållande mellan risk och nytta. Uppdaterad information från kliniska prövningar och uppgifter efter det att produkten släppts ut på marknaden ger inte skäl för att ändra en sådan bedömning eller rekommendera särskilda ändringar av ordineringsinformationen för denna dosnivå.

Skillnaden i lipidsänkande effektivitet mellan rosuvastatin 5 mg och 10 mg är att föregången av ett statin, dvs. en fördubbling av dosen från 5 mg till 10 mg (antingen genom startdosen eller genom upptitrering) ger en genomsnittlig inkrementell sänkning av LDL-kolesterol med 6 %, från ett genomsnitt på 41-47 %. Att beräkna den inkrementella sänkningens relevans är en komplex fråga varvid man måste beakta tillgängligt bevismaterial från resultatprövningar i denna produktklass. Detta återspeglas i tillgängliga riktlinjer för behandling från lärda sällskap. Tillgängliga uppgifter ger inte möjlighet att dra slutsatser om en allmän tröskelnivå över vilken en ytterligare sänkning av LDL-kolesterol är meningslös. Den potentiella relevansen för behovet av >45-procentig minskning av LDL-kolesterol, och att detta bör tas i beaktande vid ett individanpassat val av startdos, har redan erkänts av CPMP när det gäller andra produkter i denna klass.

Den övergripande erfarenheten av rosuvastatin 5 mg är mer begränsad än av 10 mg men tillgänglig information om kliniska prövningar och uppgifter efter det att produkten släppts ut på marknaden stöder inte någon relevant säkerhetsvinst på gruppnivå av en dos på 5 mg jämfört med en dos på 10 mg. Det finns inga uppgifter som stöder ett större dosförhållande när det gäller biverkningar (myopati, hepatotoxicitet) för rosuvastatin jämfört med andra statiner. Det anses inte nödvändigt att kräva ett allmänt högre förhållande mellan startdosen och maximidosen för rosuvastatin (20 mg för den allmänna målbefolkningen, 40 mg för utvalda patienter) än vad som krävs för andra statiner som prövats av CPMP (simvastatin, pravastatin). Vid valet av startdos bör man snarare beakta potentiella säkerhetsintressen för den enskilda patienten, bland annat grundat på känslighet för biverkningar och farmakokinetiska överväganden.

Förhållandet mellan risk och nytta är sammanfattningsvis gynnsamt för Crestor 5 mg eller Crestor 10 mg som alternativa startdoser. Vid valet av startdos för den enskilda patienten bör man beakta effektivitets- och säkerhetsaspekter enligt beskrivningen i produktresumén.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

På grundval av följande forskningsresultat:

- ⇒ Crestor 10 mg i daglig dos leder till en större sänkning av LDL-kolesterol jämfört med Crestor 5 mg.
- ⇒ Ingen större säkerhets- eller toleransskillnad mellan rosuvastatin 5 mg och 10 mg har påvisats på grundval av uppgifter efter det att produkten släppts ut på marknaden eller kliniska prövningar.

Slutsatsen är att förhållandet mellan risk och nytta är gynnsamt för Crestor 5 mg och Crestor 10 mg som alternativa startdoser. Vid valet av startdos för den enskilda patienten bör man beakta effektivitets- och säkerhetsaspekter enligt beskrivningen i produktresumén.

ANNEX III
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Crestor 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium)
Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Rund, gul, präglad med ”ZD4522” och ”5” på ena sidan och blank på den andra sidan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi (typ IIa, inkluderande heterozygot familjär hyperkolesterolemi) eller kombinerad hyperlipidemi (typ IIb) som tillägg till diet när effekt av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t. ex. motion eller viktnedgång) är otillräcklig.
Homozygot familjär hyperkolesterolemi; ensamt eller som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) eller när sådan behandling inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med Crestor påbörjas ska patienten erhålla kolesterolsänkande diet som skall fortsätta under behandlingen.

Dosen ska anpassas efter behandlingsmål och patientens svar på behandlingen. Individuella behandlingsmål bestäms av gällande riktlinjer.

Rekommenderad startdos är 5 eller 10 mg en gång dagligen både för patienter som inte tidigare behandlats med en HMG-CoA-reduktashämmare och för patienter som ställs över på Crestor från en annan HMG-CoA-reduktashämmare. Vid val av startdos ska patientens kolesterolnivå och framtida kardiovaskulär risk liksom potentiell risk för biverkningar tas i beaktande (se nedan). Om nödvändigt, kan dosjustering till nästa dosnivå göras efter fyra veckor (se 5.1 Farmakodynamiska egenskaper). En högre grad av biverkningsrapportering har observerats för dosen 40 mg jämfört med lägre doser (se 4.8 Biverkningar). En sista ökning av dosen till maxdosen 40 mg ska därför endast övervägas för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulär sjukdom (särskilt patienter med familjär hyperkolesterolemi) som inte når behandlingsmål med 20 mg och för dessa ska rutinuppföljning genomföras (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Samråd med specialist rekommenderas när behandling med 40 mg startas.

Crestor kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.

Behandling av barn

Säkerhet och effekt har inte säkerställts för behandling av barn. Erfarenheten är begränsad till ett mindre antal barn (8 år och äldre) med familjär homozygot hyperkolesterolemi. Crestor rekommenderas därför för närvarande inte för behandling av barn.

Behandling av äldre

5 mg rekommenderas som startdos för patienter över 70 år (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått). För övrigt behövs inga andra dosjusteringar för äldre.

Behandling av patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min). Dosen 40 mg är kontraindicerad för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Samtliga doser av Crestor är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. (Se 4.3 Kontraindikationer och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper)

Behandling av patienter med nedsatt leverfunktion

Systemisk exponering av rosuvastatin ökade inte för patienter med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad exponering har dock setts hos patienter med Child-Pugh score 8 eller 9 (se 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Värdering av njurfunktionen bör övervägas för dessa patienter (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9. Crestor är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se 4.3 Kontraindikationer).

Etnisk tillhörighet

Ökad systemisk exponering har observerats hos japaner och kineser (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter av japanskt eller kinesiskt ursprung. Dosen 40 mg är kontraindicerad för dessa patienter (se 4.3 Kontraindikationer och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

Patienter predisponerade för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg för patienter predisponerade för myopati (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Dosen 40 mg är kontraindicerad för vissa av dessa patienter (se 4.3 Kontraindikationer).

4.3 Kontraindikationer

Crestor är kontraindicerat:

- för patienter som är överkänsliga för rosuvastatin eller något av hjälpämnen
- för patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser eller vid ökning av aminotransferaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet
- för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).
- för patienter med myopati
- för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin
- under graviditet och amning samt för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel

40 mg dosen är kontraindicerad för patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys:

- måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå
- patienter med japanskt eller kinesiskt ursprung
- samtidig användning av fibrater

(Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått, 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper)

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Renala effekter

Hos patienter som behandlats med högre doser av Crestor, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se 4.8 Biverkningar). Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 40 mg ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

Muskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats för patienter som behandlats med Crestor i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

Mätning av kreatinkinas (CK)

Mätning av CK bör inte utföras efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka bedömning av resultatet. Om CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör ett nytt prov tas inom 5-7 dagar. Om detta prov bekräftar ett CK värde på >5 gånger övre gränsen för normalvärdet bör behandling inte påbörjas.

Innan behandling

Crestor liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys, såsom

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder >70 år
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se 5.2 Farmakokinetiska egenskaper)
- samtidig användning av fibrater

För dessa patienter ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling med Crestor bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Behandling med lägsta dos av Crestor eller annan HMG-CoA-reduktashämmare under noggrann uppföljning kan övervägas om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala.

Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter.

I kliniska studier på Crestor har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med Crestor och andra läkemedel. En ökad incidens av myosit och myopati har dock setts för patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater (inkl gemfibrozil), ciklosporin, nikotinsyra, antimykotika (azolderivat), proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Crestor och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Crestor och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning av Crestor och fibrater (Se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner och 4.8 Biverkningar).

Crestor ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som medför ökad risk för myopati eller av patienter predisponerade för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t. ex. vid sepsis, hypotension, större operation, trauma, allvarlig metabolisk-, endokrin- eller elektrolytrubbning eller vid risk för okontrollerade krampfall).

Levereffekter

Liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör Crestor användas med försiktighet av patienter med stort alkoholintag och/eller med leversjukdom i anamnesen.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Crestor påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreoidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi med Crestor påbörjas.

Etnisk tillhörighet

Farmakokinetikstudier visar en ökad exponering hos japaner och kineser jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt och 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med Crestor och ciklosporin sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se 4.3 Kontraindikationer). Samtidig behandling med Crestor och ciklosporin påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Vitamin K antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av Crestor resultera i en ökning av International Normalised Ratio (INR) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K antagonister (t. ex. warfarin). Avbruten behandling eller sänkning av dosen kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av Crestor och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{max} och AUC för rosuvastatin. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Dosen 40 mg är kontraindicerad vid samtidig användning med en fibrat (Se 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighetsmått). Dessa patienter ska också börja med dosen 5 mg.

Antacida: Samtidig användning av Crestor och ett antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50%. Denna effekt minskade när antacidan gavs 2 timmar efter Crestor. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

Erytromycin: Samtidig administrering av Crestor och erytromycin resulterade i minskning av AUC(0-t) med 20% och av C_{max} med 30% för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av Crestor och ett antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26% respektive 34%. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av antikonceptionell dos. Det finns inga farmakokinetiska data vid samtidig behandling med Crestor och HRT och därför kan en

liknade effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen klinisk relevant interaktion med digoxin.

Cytokrom P450: Resultat från in vitro och in vivo studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450 isoenzymer. Rosuvastatin har dessutom låg affinitet till dessa enzym. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4). Samtidig administrering av itraconazol (hämmare av CYP3A4) och rosuvastatin resulterade i en 28% ökning av AUC för rosuvastatin. Denna smärre ökning anses inte kliniskt relevant. Interaktioner på grund av cytokrom P450 baserad metabolism förväntas därför inte.

4.6 Graviditet och amning

Crestor är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Vid användning av Crestor ska kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel. Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit vissa bevis för reproduktiv toxicitet. (Se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter.) Om en patient blir gravid under behandling med rosuvastatin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Hos råttor utsöndras rosuvastatin i modersmjölken. Det finns inga humandata för eventuell utsöndring i modersmjölk.

(Se 4.3 Kontraindikationer.)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan av Crestor på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har inte studerats men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Patienten bör informeras om att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som ses med Crestor är vanligen milda och övergående. Färre än 4% av de patienter som behandlats med Crestor i kliniska studier avbröt studien pga biverkningar.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga (>1/100, <1/10); Mindre vanliga (>1/1000, <1/100); Sällsynta (>1/10 000, <1/1000).

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner såsom angioödem

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Förstopning, illamående, buksmärta

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Pruritus, utslag, urtikaria

Muskeloskeletala systemet och bindväven

Vanliga: Myalgi

Sällsynta: Myopati, rabdomyolys

Allmänna

Vanliga: Asteni

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar biverkningarna att vara dosberoende.

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med Crestor. Förändring från inget eller spår till 2+ eller mer har setts någon gång hos <1% av de som behandlats med 10 eller 20 mg och hos ca 3% av de som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår till 1+. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Proteinurin har inte visats predicera för akut eller progressiv njursjukdom.

Skelettmuskelpåverkan: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats för patienter som behandlats med Crestor i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymptomatiska och övergående. Behandling med Crestor bör avbrytas vid förhöjt CK-värde (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymptomatiska och övergående.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Patienten behandlas symtomatiskt och supportiva åtgärder ska vidtas. Leverfunktion och CK-värden bör övervakas. Hemodialys är troligen inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare

ATC kod: C10A A07

Verkningsmekanism

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl coenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern vilket är målorganet för kolesterolreduktion.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, förbättrar upptag och katabolisering av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL-och LDL-partiklar.

Farmakodynamiska effekter

Crestor sänker LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Crestor sänker också ApoB, nonHDL, VLDLC, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 1). Crestor minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, nonHDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

Tabell 1 Dos-respons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb)
(genomsnittlig förändring från baseline i procent)

Dos (mg)	N	LDL	Totalkolesterol	HDL	TG	nonHDL	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

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling med Crestor och 90% av maximal effekt uppnås oftast inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Klinisk effekt

Crestor är effektivt för vuxna patienter med hyperkolesterolemi, med eller utan hypertriglyceridemi, oberoende av etnisk grupp, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

Poolade fas III data visar att Crestor är effektivt för behandling av majoriteten av patienter med typ IIa och IIb hyperkolesterolemi (genomsnittligt LDL-kolesterol ca 4.8 mmol/l vid baseline) till behandlingsmål fastställda av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ca 80% av patienterna behandlade med Crestor 10 mg nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (EAS; < 3.0 mmol/l).

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20 mg till 80 mg Crestor (forcerad titrering). Samtliga doser av Crestor visade en positiv effekt på lipidfraktioner och att nå uppställda behandlingsmål. Efter titrering till 40 mg (12 veckors behandling) hade LDL-kolesterol sänkts med 53%. 33% av patienterna nådde mål för LDL-kolesterol (<3.0 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) behandlades 42 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi med Crestor 20-40 mg, den genomsnittliga LDL sänkningen var 22%.

I kliniska studier på ett begränsat antal patienter har Crestor visats ge additativ effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-kolesterol i kombination med niacin. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått.)

Mortalitets- och morbiditetsstudier med Crestor har ännu inte avslutats och således har rosuvastatin ännu inte visats kunna förhindra komplikationer till följd av dyslipidemi (såsom hjärtkärslsjukdom).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter ca 5 timmar. Absolut biotillgänglighet är ca 20%.

Distribution: Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL-clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Proteinbindningsgraden är ca 90%. Rosuvastatin binds i huvudsak till albumin.

Metabolism: Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10%). In vitro metabolism studier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50% mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90% av hämningen av HMG-CoA-reduktas.

Utsöndring: Ca 90% av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5% utsöndras oförändrat i urin.

Halveringstiden är ca 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Medelplasmaclearance är ca 50 l/h (variationskoefficient 21,7%). Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är transportproteinet OATP-C involverat vid upptag i levern. Detta protein är av betydelse vid hepatisk elimination av rosuvastatin.

Linjäritet: Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid upprepad dosering.

Särskilda patientgrupper:

Ålder och kön: Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik har setts beroende på ålder eller kön.

Etnisk tillhörighet: Farmakokinetikstudier visar en ca tvåfaldig ökning av median AUC och C_{max} hos japaner boende i Japan och kineser boende i Singapore jämfört med kaukasier. Betydelsen av omvärlds- och genetiska faktorer för dessa skillnader är inte klarlagd. En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Nedsatt njurfunktion: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin och en 9-faldig ökning av N-desmetylm metabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady-state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50% högre än hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion: I en studie på personer med olika grad av nedsatt leverfunktion sågs inga tecken på ökad exponering av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh score 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh score 8 och 9 sågs dock en ökad systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I en reproduktionsstudie på råttor (pre- och postnatal) sågs toxicitet i form av minskad kullstorlek, vikt och överlevnad hos ungar. Dessa effekter observerades vid maternellt toxiska doser vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumfosfat
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Glyceroltriacetat
Titanidioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.
HDPE burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av aluminiumlaminat/aluminiumfolie innehållande 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 och 100 tabletter.
Plastburkar (HDPE) innehållande 30 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Se bilaga I. - Kompletteras nationellt>

{Namn och adress}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Kompletteras nationellt>

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Kompletteras nationellt>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN