

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rosuvastatin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur.

Rosuvastatin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 10 mg tafla inniheldur 64,30 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Hver 20 mg tafla inniheldur 128,60 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

10 mg töflur:

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

20 mg töflur:

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við kólesterólhækkun í blóði

Rosuvastatin Actavis er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri með frumkomna kólesterólhækkun í blóði (tegund IIa, þar með talin arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði) eða blandaða blóðfitutruflun ((mixed dyslipidaemia) (tegund IIb)), sem viðbót við mataræði þegar sérstakt mataræði og önnur meðferð án lyfja (t.d. líkamsþjálfun og megrun) hefur ekki borið viðunandi árangur.

Rosuvastatin Actavis er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði sem viðbót við sérstakt mataræði og aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL síun (LDL apheresis)) eða ef slík meðferð á ekki við.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Meðferð við kólesterólhækkun í blóði

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

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

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

Í ljósi fjölgunar á tilkynningum um aukaverkanir 40 mg skammtsins samanborið við lægri skammta (sjá kafla 4.8) á eingöngu að íhuga hækkun skammts að hámarksskammtinum 40 mg hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði á háu stigi og í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sérstaklega þeir sem eru með ættgenga kólesterólhækkun í blóði), sem ekki ná meðferðarmarkmiðum með 20 mg og hjá þeim sem verða í reglulegu eftirliti (sjá kafla 4.4). Mælt er með að sérfræðingur hafi yfirumsjón þegar byrjað er að gefa 40 mg skammt.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

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

Börn

Aðeins sérfræðingar skulu sjá um meðferð handa börnum.

Börn og unglingar 6 til 17 ára (á Tanner stigi <II-IV)

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun í blóði

Hjá börnum og unglíngum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði er venjulegur upphafsskammtur 5 mg á sólarhring.

- Hjá börnum á aldrinum 6-9 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði eru skammtar venjulega á bilinu 5-10 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Öryggi og verkun stærri skammta en 10 mg hafa ekki verið rannsökuð hjá þessu þýði.
- Hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði eru skammtar venjulega á bilinu 5-20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Öryggi og verkun stærri skammta en 20 mg hafa ekki verið rannsökuð hjá þessu þýði.

Auka skal skammta smám saman með tilliti til svörunar og þols hvers sjúklings, samkvæmt leiðbeiningum um meðferð hjá börnum (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með rósuvastatíni hefst skulu börn og unglingar sett á staðlað kólesteróllækkandi fæði sem skal haldið áfram meðan á meðferð með rósuvastatíni stendur.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði er ráðlagður hámarksskammtur 20 mg einu sinni á sólarhring.

Ráðlagt er að upphafsskammtur sé 5 til 10 mg einu sinni á sólarhring, fer eftir aldri, þyngd og fyrri statínnotkun. Auka á skammta smám saman að 20 mg hámarksskammti einu sinni á sólarhring með tilliti til svörunar og þols hvers sjúklings, samkvæmt leiðbeiningum um meðferð hjá börnum (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með rósuvastatíni hefst skulu börn og unglingar sett á staðlað kólesteróllækkandi fæði sem skal haldið áfram meðan á meðferð með rósuvastatíni stendur. Takmörkuð reynsla er af notkun annarra skammta en 20 mg skammta hjá þessum hóp.

Ekki á að gefa börnum 40 mg skammt.

Börn yngri en 6 ára

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en 6 ára hafa ekki verið rannsökuð. Því er notkun rósuvastatíns ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 6 ára.

Notkun handa öldruðum

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

Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

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

Skammtar handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

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

Kynþáttur

Aukin altæk þéttni hefur sést hjá asískum einstaklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg fyrir sjúklinga af asískum uppruna. Ekki má nota 40 mg skammtinn hjá þessum sjúklingum.

Erfðafjölbreytileiki (genetic polymorphisms)

Ákveðinn erfðafjölbreytileiki er þekktur sem getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir rósuvastatíni (sjá kafla 5.2). Minni skammtur af rósuvastatíni er ráðlagður fyrir sjúklinga sem vitað er að eru með ákveðinn erfðafjölbreytileika.

Skammtur handa sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla (sjá kafla 4.4). Ekki má gefa sumum þessara sjúklinga 40 mg skammtinn (sjá kafla 4.3).

Samhliðameðferð

Rósuvastatín er hvarfefni ýmissa flutningspróteina (t.d. OATP1B1 og BCRP). Hætta á vöðvakvillum (þ.m.t. rákvöðvalýsu) eykst þegar rósuvastatín er gefið samhliða ákveðnum lyfjum sem geta aukið plasmabéttni rósuvastatíns vegna milliverkana við þessi flutningsprótein (t.d. ciclosporin og ákveðnir próteasa hemlar, þ.m.t. samsetningar með ritonaviri og atazanaviri, lopinaviri og/eða tipranaviri, sjá kafla 4.4 og 4.5). Íhuga skal aðra meðferðarkosti, ef mögulegt er, og hafa í huga að stöðva meðferð með rósuvastatíni tímabundið, ef nauðsyn krefur. Við aðstæður þar sem ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf þessara lyfja og rósuvastatíns, skal skoða vandlega ávinning og áhættu samhliðameðferðar og aðlögun á skömmtum af rósuvastatíni (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Rosuvastatin Actavis:

- handa sjúklingum með ofnæmi fyrir rósuvastatíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- handa sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm, þar með talið óútskýrða, viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi og hækkun á transamínösum í sermi sem er meiri en þreföld eðlileg efri mörk (ULN [upper limit of normal]).
- handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.).
- handa sjúklingum með vöðvakvilla.
- handa sjúklingum sem samhliða fá samsetta meðferð með sofosbuviri/velpatasviri/voxilapreviri (sjá kafla 4.5)
- handa sjúklingum sem fá ciclosporin samhliða.
- á meðgöngu og brjóstgjöf og handa konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvörn.

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

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

(Sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á nýru

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

Áhrif á beinagrindarvöðva

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

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

Mæling kreatínínása

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

Áður en meðferð er hafin

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

- skert nýrnastarfsemi
- vanstarfsemi skjaldkirtils
- eigin saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma
- saga um eitursáhrif á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA reductasta hemli eða fíbrati.
- misnotkun áfengis
- aldur > 70 ár
- ástand þar sem plasmagildi geta hækkað (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.2)
- samhliða notkun fíbrata.

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

Meðan á meðferð stendur

Biðja á sjúklinga um að tilkynna þegar í stað óútskýrða vöðvaverki, þróttleysi eða krampa, sérstaklega ef einnig verður vart við lasleika eða hita. Hjá þessum sjúklingum á að mæla CK-gildi. Hætta á meðferð ef CK-gildi eru umtalsvert hækkuð (>5xULN) eða ef vöðvaeinkenni eru alvarleg og valda daglegum óþægindum (jafnvel þó CK gildi eru ≤ 5xULN). Ef einkenni lagast og CK gildi verður aftur eðlilegt, má íhuga að hefja á ný meðferð með rósuvastatíni eða öðrum HMG-CoA reductasta hemli og gefa minnsta skammt undir nánu eftirliti. Ekki er krafist reglulegs eftirlits með CK gildum hjá sjúklingum án einkenna. Örsjaldan hefur verið greint frá ónæmismiðluðum vöðvakvilla með drepri (IMNM) meðan á meðferð stendur eða eftir að meðferð með statínum, þ.m.t. rósuvastatíni, lýkur. IMNM einkennist af nærlægu (proximal) vöðvamáttleysi og hækkuðum kreatínínasa í sermi, sem er viðvarandi þrátt fyrir að meðferð með statínum hafi verið stöðvuð.

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Rosuvastatin Actavis ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Í klínískum rannsóknum komu engar vísbendingar fram um aukin áhrif á beinagrindarvöðva hjá litlum hópi sjúklinga sem fékk rósuvastatín og aðra meðferð samtímis.

Aukin tíðni vöðvaþrota og vöðvakvilla hefur hinsvegar komið fram hjá sjúklingum sem fengu aðra HMG-CoA reductasa hemla ásamt fíbrínsýruafleiðum þ.m.t. gemfibrozili, ciclosporini, níkótínsýru, azól sveppalyfjum, próteasahemlum og makrólíð sýklalyfjum.

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

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

Ekki skal gefa rósuvastatín samhliða fúsidínsýru á lyfjaformi sem ætlað er til altækrar notkunar eða innan 7 daga eftir að notkun fúsidínsýru er hætt. Hjá sjúklingum þar sem fúsidínsýra til altækrar notkunar er talin nauðsynleg skal stöðva meðferð með statínum meðan á meðferð með fúsidínsýru stendur. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu (þ.m.t. banvænum tilfellum) hjá sjúklingum sem fá fúsidínsýru og statín samhliða (sjá kafla 4.5). Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef þeir finna fyrir vöðvamáttleysi, verkjum eða eymslum. Hefja má statínmeðferð á ný sjö dögum eftir síðasta skammt fúsidínsýru. Í undantekningartilvikum þegar langvarandi meðferð með fúsidínsýru til altækrar notkunar er nauðsynleg, t.d. við meðferð á alvarlegum sýkingum, á að íhuga þörf á samhliðagjöf rósuvastatín og fúsidínsýru eingöngu fyrir hvert tilvik fyrir sig og undir nánu eftirliti.

Ekki á að nota rósuvastatín handa sjúklingum með bráðan, alvarlegan sjúkdóm sem bendir til vöðvakvilla eða gæti leitt til nýrnabilunar af völdum rákvöðvalýsu (t.d. blóðsýking, lágþrýstingur,

meiriháttar skurðaðgerðir, áverki, alvarleg efnaskiptaröskun, innkirtlaröskun og truflun á blóðsaltajafnvægi eða krampa sem ekki er stjórn á).

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Alvarlegar aukaverkanir í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, hafa verið tilkynntar við notkun rósuvastatíns (sjá kafla 4.8). Við ávísun lyfsins þarf að gera sjúklingum grein fyrir teiknum og einkennum alvarlegra húðviðbragða og fylgjast vel með þeim. Ef vart verður við teikn og einkenni sem gefa slík viðbrögð til kynna á að hætta notkun rósuvastatíns tafarlaust og íhuga aðra meðferð.

Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð eins og SJS eða DRESS við notkun rósuvastatíns, má hann aldrei hefja meðferð með rósuvastatíni aftur.

Áhrif á lifur

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

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

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

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

Kynþáttur

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

Próteasahemlar

Aukin altæk útsetning fyrir rósuvastatíni hefur sést hjá einstaklingum sem fá rósuvastatín samhliða ýmsum próteasa hemlum ásamt ritonaviri. Hafa skal í huga bæði ávinning lípíðlækkunar vegna rósuvastatíns hjá sjúklingum með HIV sem fá próteasahemla og möguleikann á aukinni þéttni rósuvastatíns í plasma þegar meðferð með rósuvastatíni hefst og þegar skammtar rósuvastatíns eru stækkaðir hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Ekki er mælt með samhliða notkun með ákveðnum próteasahemlum nema skammtar af rósuvastatíni séu aðlagðar (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Millivefslungnasjúkdómur

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

Sykursýki

Ýmis gögn benda til að statín hækki blóðsykur og geti hjá sumum sjúklingum, sem eru í mikilli hættu að fá sykursýki síðar meir, valdið blóðsykurhækkun sem gerir formlega sykursýkismeðferð viðeigandi. Þetta á samt ekki að vera ástæða til að hætta meðferð með statínum þar sem mikilvægara er að statín draga úr hættu á æðakvillum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í áhættu (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI>30 kg/m², hækkuð þriglýceríð, háþrýstingur) í samræmi við gildandi leiðbeiningar.

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

Börn

Mat á línulegum vexti (hæð), þyngd, líkamsþyngdarstuðli (body mass index (BMI)) og afleiddum einkennum kynþroska, samkvæmt Tanner stigum, hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára sem taka rósuvasatín er bundið við tveggja ára tímabil. Eftir rannsóknarmeðferð í tvö ár höfðu engin áhrif komið fram á vöxt, þyngd, líkamsþyngdarstuðul eða kynþroska (sjá kafla 5.1).

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

Hjálparefni

Mjólkursykur

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif samhliða lyfjagjafar á rósuvasatín

Hemlar á flutningsprótein: Rósuvasatín er hvarfefni ákveðinna flutningapróteina, þ.m.t. upptöku flutningspróteinsins OATP1B1 í lifur og útflæðisflutningapróteinsins BCRP. Samhliðagjöf rósuvasatíns og lyfja sem eru hemlar á þessi flutningsprótein getur valdið aukinni plasmabéttni rósuvasatíns og aukinni hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5 tafla 1).

Ciclosporin: Við samhliðameðferð með rósuvasatíni og ciclosporini var AUC gildi rósuvasatíns að meðaltali 7 sinnum hærra en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá töflu 1). Ekki má nota rósuvasatín hjá sjúklingum sem fá ciclosporin samhliða (sjá kafla 4.3). Samhliðameðferð hafði ekki áhrif á plasmabéttni ciclosporins.

Próteasahemlar: Þó svo ekki sé nákvæmlega þekkt hvernig milliverkun á sér stað getur samhliðanotkun próteasahemils aukið mjög útsetningu rósuvasatíns (sjá töflu 1). Til dæmis, í rannsókn á lyfjahvörfum þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið samtímis 10 mg af rósuvasatíni og samsett lyf með tveimur próteasahemlum (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kom fram um það bil þreföldun á AUC og sjöföldun í C_{\max} fyrir rósuvasatín. Íhuga má samhliða notkun rósuvasatíns og sumra samsettra próteasahemla eftir vandlegt mat á skammtaáðlögun rósuvasatíns, sem byggt er á ráðgerðri aukningu í útsetningu fyrir rósuvasatíni (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Gemfibrozil og önnur blóðfitulækkandi lyf: Tvöföldun varð á C_{\max} og AUC rósuvasatíns við samhliða notkun rósuvasatíns og gemfibrozils (sjá kafla 4.4.). Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er engra lyfjahvarfa milliverkunar sem skipir máli að vænta við meðferð með fenofibrati en þrátt fyrir það getur komið fram milliverkun á lyfhrifum. Gemfibrozil, fenofibrat, önnur fíbröt og blóðfitulækkandi skammtar ($>$ eða jafnt og 1 g/dag) af níacíní (níkótínsýru) auka hættu á vöðvakvilla þegar þau eru gefin samtímis HMG-CoA redúktasa hemlum, sennilega vegna þess að þeir geta valdið vöðvakvilla þegar þeir eru gefnir einir sér. Ekki má nota 40 mg skammtinn samhliða notkun fíbrata (sjá kafla 4.3. og kafla 4.4). Þessir sjúklingar eiga einnig að hefja meðferð með 5 mg skammtinum.

Ezetimib: Samhliðanotkun 10 mg af rósuvasatíni og 10 mg af ezetimibi leiddi til 1,2-faldrar aukningar á AUC rósuvasatíns hjá einstaklingum með kólesterólhækkun (tafla 1). Ekki er hægt að útiloka lyfhrifamilliverkun, sem aukaverkanir, milli rósuvasatíns og ezetimibs (sjá kafla 4.4).

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

Ticagrelor: Ticagrelor getur haft áhrif á útskilnað rosuvastatíns um nýru, sem eykur hættu á uppsöfnun rosuvastatíns. Þó að nákvæmur verkunarmáti sé ekki þekktur leiddi samhliðanotkun ticagrelors og rosuvastatíns í sumum tilfellum til skertrar nýrnastarfsemi, hækkaðs CPK gildis og rákvöðvalýsu.

Erytromycin: Samhliða notkun rosuvastatíns og erytromycins leiddi til 20% minnkunar á AUC og 30% lækkunar á C_{max} rosuvastatíns. Þessi milliverkun gæti stafað af auknum þarmahreyfingum af völdum erytromycins.

Cýtókróm P450 ensím: Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* rannsókna sýna að rosuvastatín hvorki hemur né hvetur cýtókróm P450 ísóensím. Að auki er rosuvastatín lélegt hvarfefni fyrir þessi ísóensím. Þess vegna er ekki að vænta milliverkana vegna umbrota fyrir tilstilli cýtókróm P450. Milliverkanir við rosuvastatín, sem hafa klíníska þýðingu, hafa hvorki komið fram við samhliða notkun fluconazols (CYP2C9 og CYP3A4 hemill) né ketoconazols (CYP2A6 og CYP3A4 hemill).

Milliverkanir sem krefjast skammtaaðlögunar rosuvastatíns (sjá einnig töflu 1): Aðlaga skal skammta af rosuvastatíni þegar nauðsynlegt er að gefa rosuvastatín samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að auka útsetningu fyrir rosuvastatíni. Ef ráðgerð aukning í útsetningu (AUC) er um það bil 2-föld eða hærri skal byrja með 5 mg af rosuvastatíni einu sinni á sólarhring. Aðlaga skal hámarksskammt af rosuvastatíni þannig að ráðgerð útsetning fyrir rosuvastatíni verði ekki hærri en þegar 40 mg af rosuvastatíni eru gefin einu sinni á sólarhring, án þess að lyf með milliverkanir séu gefin samhliða, til dæmis 20 mg skammtur af rosuvastatíni með gemfibrozili (1,9-föld aukning), og 10 mg skammtur af rosuvastatíni með blöndu atazanavirs/ritonavirs (3,1-föld aukning). Ef í ljós kemur að lyf eykur AUC rosuvastatíns minna en 2-falt þarf ekki að minnka upphafsskammt en gæta skal varúðar ef skammtur rosuvastatíns er aukinn í meira en 20 mg.

Tafla 1. Áhrif samhliða lyfjagjafar á útsetningu fyrir rosuvastatíni (AUC, í lækkandi röð) úr birtum klínískum rannsóknum

2-föld eða meira en 2-föld aukning á AUC rosuvastatíns		
Skammtafyrirmæli lyfja með milliverkanir	Skammtafyrirmæli rosuvastatíns	Breytinga á AUC rosuvastatíns*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einu sinni á dag í 15 daga	10 mg, stakur skammtur	7,4-föld ↑
Ciclosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 mánuðir	10 mg OD, 10 dagar	7,1-föld ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, stakur skammtur	5,2-föld ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dagar	5 mg, stakur skammtur	3,8-föld ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, stakur skammtur	3,1-föld ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, stakur skammtur	2,7-föld ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, stakur skammtur	2,6-föld ↑
Teriflunomid	Liggur ekki fyrir	2,5-föld ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, stakur skammtur	2,3-föld ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-föld ↑

Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-föld ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, stakur skammtur	2,1-föld ↑
Clopidogrel 300 mg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 75 mg eftir 24 klst.	20 mg, stakur skammtur	2-föld ↑
Fostamatinib 100 mg tvisvar á sólarhring	20 mg, stakur skammtur	2,0-föld ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, stakur skammtur	1,9-föld ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, stakur skammtur	1,9-föld ↑

Minna en 2-föld aukning á AUC rósuvasatíns

Skammtafyrirmæli lyfja með milliverkanir	Skammtafyrirmæli rósuvasatíns	Breytinga á AUC rósuvasatíns*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, stakur skammtur	1,6-föld ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-föld ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, stakur skammtur	1,4-föld ↑
Dronedaron 400 mg BID	Liggur ekki fyrir	1,4-föld ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, stakur skammtur	1,4-föld ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg, OD, 14 dagar	1,2-föld ↑**

Minnkun á AUC rósuvasatíns

Skammtafyrirmæli lyfja með milliverkanir	Skammtafyrirmæli rósuvasatíns	Breyting á AUC rósuvasatíns*
Erythromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, stakur skammtur	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, stakur skammtur	47% ↓

*Gögn sýnd sem x-föld breyting eru hlutfall milli samhliða lyfjagjafar og rósuvasatíns eingöngu.

Gögn sýnd sem % breyting eru % munur í hlutfalli við rósuvasatín eingöngu.

Aukning er sýnd sem „↑“, engin breyting sem „↔“, minnkun sem „↓“.

**Nokkrar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar með mismunandi skömmtum af rósuvasatíni, taflan sýnir marktækasta hlutfallið

OD = einu sinni á sólarhring; BID = tvisvar á sólarhring; TID = þrisvar á sólarhring; QID = fjórum sinnum á sólarhring

Eftirfarandi lyf/lyfjasamsetningar höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á hlutfall AUC rósuvasatíns við samhliðagjöf:

Aleglitazar 0,3 mg 7 daga lyfjagjöf; Fenofibrat 67 mg 7 daga skömmun TID; Fluconazol 200 mg 11 dagar OD skömmun; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 daga skömmun BID; Ketoconazol 200 mg 7 daga skömmun BID; Rifampin 450 mg 7 daga skömmun OD; Silymarin 140 mg 5 daga skömmun TID.

Áhrif rósuvasatíns á lyf sem eru gefin samhliða

K-vítamín hemlar: Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasahemla getur orðið hækun á INR (International Normalised Ratio) við upphaf meðferðar með rósuvasatíni eða þegar skammtur er

aukinn hjá sjúklingum sem samhliða fá meðferð með K-vítamínhemli (t.d. warfarini eða öðrum kúmarín segavarnarlyfjum). INR getur lækkað þegar meðferð með rósuvastatíni er hætt eða skammtur er minnkaður. Í slíkum tilvikum er viðeigandi eftirlit með INR æskilegt.

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

Önnur lyf:

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

Fúsidínsýra: Milliverkanarannsóknir með rósuvastatíni og fúsidínsýru hafa ekki verið gerðar. Hætta á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu getur verið aukin við samhliðagjöf fúsidínsýru til altækrar notkunar og statína. Verknarháttur þessarar milliverkunar (hvort sem hann felst í lyfhrifum eða lyfjahvörfum eða hvoru tveggja) er enn óþekktur. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu (þar á meðal nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu þessi lyf samhliða.

Ef meðferð með fúsidínsýru til altækrar notkunar er nauðsynleg skal stöðva meðferð með rósuvastatíni allan tímann sem meðferð með fúsidínsýru stendur. **Sjá einnig kafla 4.4.**

Börn: Milliverkanarannsóknir hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Umfang milliverkana hjá börnum er ekki þekkt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

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

Konur á barneignaraldri ættu að nota viðeigandi getnaðarvörn.

Vegna þess að kólesteról og önnur efni í myndun kólesteróls eru nauðsynleg fyrir þroska fósturs, vegur hugsanleg áhætta af hömlun HMG-CoA redúktasa þyngra en ávinningur af meðferð á meðgöngu. Takmarkaðar vísbendingar um eiturvekun á æxlun hafa komið fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Ef kona verður þunguð meðan á notkun lyfsins stendur á samstundis að hætta meðferð.

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rannsóknir til þess að meta áhrif rósuvastatíns á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið gerðar. En ef miðað er við lyfhrif þess, er ólíklegt að rósuvastatín hafi áhrif á þessa hæfni. Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að sundl getur komið fram meðan á meðferð stendur.

4.8 Aukaverkanir

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt:

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

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

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

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

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

Tafla 2. Aukaverkanir samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir að lyfið kom á markað

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>			Blóðflagna-fæð		
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsabjúgur		
<i>Innkirtlar</i>	Sykursýki ¹				
<i>Geðræn vandamál</i>					Þunglyndi
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur Sundl			Fjöltaugakvilli Minnistap	Úttaugakvilli Svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og martraðir) Vöðvaslensfár
<i>Augu</i>					Augneinkenni vöðvaslensfárs
<i>Öndunarferi, brjósthól og miðmæti</i>					Hósti Mæði
<i>Meltingarferi</i>	Hægðatregða Ógleði Kviðverkur		Brisbólga		Niðurgangur
<i>Lifur og gall</i>			Hækkun lifrartrans-amínasa	Gula Lifrabólga	
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði Útbrot Ofsakláði			Stevens-Johnson heilkenni Lyfjaviðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)

<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Vöðvaverkur		Vöðvakvilli (þ.m.t. vöðvabólga) Rákvöðvalýsa Heilkenni sem líkist rauðum úlfum Vöðvarof	Liðverkur	Sinakvilli, stundum ásamt sinarofi Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepi
<i>Nýru og þvaggfæri</i>				Blóðmiga	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				Brjóststækkun hjá körlum	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þróttleysi				Bjúgur
¹ Tíðni er háð því hvort til staðar séu áhættuþættir eða ekki (fastandi glúkósi $\geq 5,6$ mmól/l, BMI >30 kg/m ² , hækkuð gildi þríglýseríða, saga um hábrýsting).					

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

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

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

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

Skammtaháð aukning á CK gildum hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu rósuvasatín, meirihluti tilvikanna voru væg, án einkenna og tímabundin. Ef CK gildi eru hækkuð ($>5 \times \text{ULN}$), á að stöðva meðferð (sjá kafla 4.4).

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

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun sumra statína:

- Röskun á kynlífi,
- Í undantekningartilfellum millivefjalungnasjúkdómi, sérstaklega við langtímameðferð (sjá kafla 4.4),

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: HMG-CoA redúktasa hemlar
ATC flokkur: C10A A07

Verkunarmáti

Rósuvasatín er sérhæfður samkeppnishemill HMG-CoA redúktasa, sem er hraðatakmarkandi ensímið sem ummyndar 3-hýdroxy-3-metýlglútarýl kóensím A í mevalónat, forefni kólesteróls. Aðalverkunarstaður rósuvasatíns er lifrin, sem er marklíffærið fyrir lækkun kólesteróls.

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

Lyfhrif

Rósuvasatín dregur úr hækkun LDL-kólesteróli, heildarkólesteróli og þríglýseríðum og hækkar HDL-kólesteról. Það lækkar einnig ApoB, nonHDL-kólesteról, VLDL-kólesteról, VLDL-þríglýseríða og hækkar ApoA-I (sjá töflu 3). Rósuvasatín lækkar einnig hlutföll LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls, heildarkólesteróls/HDL-kólesteróls og nonHDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls og ApoB/ApoA-I.

Tafla 3 Svörun við skammti hjá sjúklingum með eðlislæga kólesterólhækkun í blóði (tegund IIa og IIb) (meðalbreyting leiðrétt frá grunnlínu í prósentum)

Skammtur	N	LDL-kól.	Heildarkól.	HDL-kól.	Þríglýseríð	nonHDL-kól.	ApoB	ApoA-I
Lyfleysa	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Klínísk verkun og öryggi

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

Samanlagðar niðurstöður úr III. stigs rannsóknnum sýna að rósuvasatín er árangursríkt til meðferðar á meirihluta sjúklinga með tegund IIa og IIb kólesterólhækkun í blóði (meðal grunnlína LDL-kólesteróls um 4,8 mmól/l) til að ná viðurkenndum EAS (European Atherosclerosis Society; 1998) viðmiðunarmörkum; um 80% sjúklinga sem fengu meðferð með rósuvasatíni 10 mg náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteról gildi (<3 mmól/l).

Í stórra rannsókn fengu 435 sjúklingar, með arfblandna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rósuvasatín í skömmtum sem voru auknir smám saman (force-titration design) úr 20 mg í 80 mg. Við alla skammta komu fram gagnleg áhrif á fitugildi og meðferðarmarkmið. Eftir skammtabreytingu að 40 mg daglega (12 vikna meðferð), lækkaði LDL-kólesteról um 53%. 33% sjúklinga náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteról gildi (<3 mmól/l).

Í opinni rannsókn fengu 42 sjúklingar (þ.m.t. 8 börn), með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rósuvasatín í skömmtum sem voru auknir smám saman (force-titration design) þar sem svörum við rósuvasatín 20-40 mg var metin. Lækkun LDL-kólesteróls hjá heildarþýðinu var að meðaltali 22%.

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

Í fjölsetra, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (METEOR), var 984 sjúklingum á aldrinum 45 til 70 ára, sem voru í lítilli hættu á að fá kransæðasjúkdóm (skilgreint sem Framingham áhætta <10% á 10 árum) og með meðalgildi LDL-C 4,0 mmól/l (154,5 mg/dl) en með æðakölkun án merkjanlegra klínískra einkenna (subclinical atherosclerosis) (greint með þykkun í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (Carotid Intima Media Thickness [CIMT])), skipt með slembivali í tvo hópa sem fengu annað hvort 40 mg rósuvasatín einu sinni á dag eða lyfleysu í 2 ár. Rósuvasatín hægði marktækt á framvindu hámarks þykkunar í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (hámarks CIMT) á 12 stöðum í hálsslagæðunum samanborið við lyfleysu um -0,0145 mm/ári [95% öryggismörk -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Breytingin frá grunnlínu var -0,0014 mm/ári (-0,12%/ári (ekki marktækt)) fyrir rósuvasatín samanborið við versnun um +0,0131 mm/ári (1,12%/ári (p<0,0001)) fyrir lyfleysu. Ekki hefur enn verið sýnt fram á beina fylgni milli minni þykkunar í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (CIMT) og minnkaðrar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Þýðið sem rannsað var í METEOR rannsókninni var í lítilli áhættu á kransæðasjúkdómi og gefur ekki mynd af markhópnum fyrir rósuvasatín 40 mg. Aðeins á að ávísa 40 mg skammt til sjúklinga með alvarlega blóðkólesterólhækkun og sem eru í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 4.2).

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

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

Í greiningu sem gerð var eftir að rannsókninni lauk (post hoc), á undirhópi einstaklinga sem voru í mikilli áhættu og höfðu Framingham áhættuskor > 20% í upphafi (1.558 einstaklingar), sást marktæk lækkun á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilablóðföllum og hjartabilunum (p=0,028), hjá þeim sem voru á meðferð með rósuvasatíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Minnkun heildaráhættu á að ná endapunkti var 8,8 á hver 1.000 sjúklingaár. Heildardánartíðni var óbreytt hjá þessum mikla áhættuhópi (p=0,193). Í greiningu sem einnig var gerð eftir að rannsókninni lauk hjá undirhópi einstaklinga sem voru í mikilli áhættu (9.302 einstaklingar alls) og höfðu áhættuskor ≥ 5% í upphafi (framreiknað fyrir sjúklinga eldri en 65 ára) var marktæk lækkun á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilablóðföllum og hjartabilunum (p=0,0003), hjá þeim sem fengu rósuvasatín meðferð samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Minnkun heildaráhættu á

að ná endapunkti var 5,1 á hver 1.000 sjúklingaár. Heildardánartíðni var óbreytt hjá þessum mikla áhættuhópi ($p=0,076$).

Í JUPITER rannsókninni hættu 6,6% einstaklinga sem voru á rósuvasatíni og 6,2% einstaklinga sem fengu lyfleysu á meðferðinni vegna aukaverkunar. Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð var hætt voru: vöðvaverkir (0,3% rósuvasatín, 0,2% lyfleysa), kviðverkir (0,03% rósuvasatín, 0,02% lyfleysa) og útbrot (0,02% rósuvasatín, 0,03% lyfleysa). Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast eða jafn oft fyrir í rósuvasatínþópnum samanborið við lyfleysu voru þvagfærasýking (8,7% rósuvasatín, 8,6% lyfleysa), nefkoksþólga (7,6% rósuvasatín, 7,2% lyfleysa), bakverkur (7,6% rósuvasatín, 6,9% lyfleysa) og vöðvaverkir (7,6% rósuvasatín, 6,6% lyfleysa).

Börn

Í tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 12 vikur ($n=176$, 97 drengir og 79 stúlkur) sem fylgt var eftir með opnum fasa ($n=173$, 96 drengir og 77 stúlkur) sem stóð í 40 vikur, þar sem skammtar rósuvasatíns voru auknir smám saman (dose-titration), fengu sjúklingar á aldrinum 10-17 ára (á Tanner stigi II-V, stúlkur höfðu haft tíðablæðingar í að minnsta kosti 1 ár) sem höfðu arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, 5, 10 eða 20 mg af rósuvasatíni eða lyfleysu á sólarhring í 12 vikur og síðan fengu allir rósuvasatín daglega í 40 vikur. Við upphaf rannsóknarinnar voru um það bil 30% þátttakenda á aldrinum 10-13 ára og um það bil 17%, 18%, 40% og 25% þátttakenda voru á Tanner stigi II, III, IV og V, talið í sömu röð.

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

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

Eftir 52 vikna rannsóknarmeðferð, greindust engin áhrif á vöxt, þyngd, líkamspýngdarstuðul eða kynþroska (sjá kafla 4.4). Þessi rannsókn ($n=176$) var ekki sniðin til samanburðar á mjög sjaldgæfum aukaverkunum.

Rósuvasatín var einnig rannsakað í 2 ára opinni rannsókn, þar sem skammtar voru auknir smám saman til þar markmiði var náð, hjá 198 börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, á aldrinum 6 til 17 ára (88 drengir og 110 stúlkur, á Tanner stigi <II-V). Upphafsskammtur fyrir alla sjúklinga var 5 mg af rósuvasatíni einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 9 ára ($n=64$) mátti auka skammta í allt að 10 mg á sólarhring og hjá sjúklingum á aldrinum 10 til 17 ára ($n=134$) mátti auka skammta í allt að 20 mg á sólarhring.

Eftir 24 mánaða meðferð með rósuvasatíni var hlutfallsleg lækkun minnstu fervika frá upphafsgildum fyrir fyrir LDL-kólesteról að meðaltali -43% (Í upphafi: 236 mg/dl, mánuður 24: 133 mg/dl. Fyrir hvern aldurshóp var hlutfallsleg lækkun minnstu fervika frá upphafsgildum fyrir LDL-kólesteról að meðaltali -43% (Í upphafi: 234 mg/dl, mánuður 24: 124 mg/dl) hjá 6 til <10 ára, -45% (Í upphafi: 234 mg/dl, mánuður 24: 124 mg/dl) hjá 10 til <14 ára og -35% (Í upphafi 241 mg/dl, mánuður 24: 153 mg/dl) hjá 14 til 18 ára.

Með 5 mg, 10 mg og 20 mg af rósuvasatíni náðist einnig tölfæðilega marktækar meðaltalsbreytingar frá upphafsgildum fyrir eftirfarandi aðrar fitu og fitupróteinabreytur: HDL-kólesteról, heildarkólesteról, kólesteról sem ekki er HDL, LDL-kólesteról/HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, þríglýseríð/HDL-kólesteról, kólesteról sem ekki er HDL/HDL-kólesteról, ApoB, ApoB/ApoA-1. Þessar breytingar voru allar í átt að bættri lípíðsvörun og þær héldust í 2 ár.

Engin áhrif á vöxt, þyngd, líkamspýngdarstuðul eða kynþroska sáust eftir 24 mánaða meðferð (sjá kafla 4.4).

Rosuvastatin var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarvíxlrannsókn með lyfleysu með 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu hjá 14 börnum og unglingum (á aldrinum 6 til 17 ára) með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Í rannsókninni var virkur 4 vikna mataræðis undirbúningsfasi þar sem sjúklingar fengu 10 mg rosuvastatin, víxlfasi þar sem sjúklingar fengu 20 mg rosuvastatin í 6 vikur og lyfleysu í 6 vikur á undan eða á eftir, og 12 vikna viðhaldsfasi þar sem allir sjúklingar fengu 20 mg af rosuvastatini. Sjúklingar sem tóku ezetimib eða gengust undir blóðfrumuskiljun þegar rannsóknin hófst héldu því áfram meðan rannsóknin stóð yfir.

Tölfræðilega marktæk ($p=0,005$) lækkun á LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl eða 2,2 mmól/l) sást eftir 6 vikna meðferð með 20 mg af rosuvastatini samanborið við lyfleysu. Tölfræðilega marktæk lækkun kom fram á heildarkólesteróli (20,1%, $p=0,003$), nonHDL-kólesteróli (22,9%, $p=0,003$) og ApoB (17,1%, $p=0,024$). Einnig sást lækkun hvað varðar þríglýseríð, LDL-kólesteról/HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, nonHDL-kólesteról/HDL-kólesteról og ApoB/ApoA-I eftir 6 vikna meðferð með 20 mg af rosuvastatini samanborið við lyfleysu. Lækkun á LDL-kólesteróli eftir 6 vikna meðferð með 20 mg af rosuvastatini fylgt eftir með 6 vikna meðferð með lyfleysu viðhélst meðan á 12 vikna samfelldri meðferð stóð.

Hjá einum sjúklingi lækkaði LDL-C (8,0%), heildarkólesteról (6,7%) og nonHDL-kólesteról (7,4%) enn frekar eftir 6 vikna meðferð með 40 mg eftir að skammtur hafði verið aukinn.

Meðan á opinni framlengdri meðferð stóð hjá 9 af þessum sjúklingum með 20 mg af rosuvastatini í allt að 90 vikur, viðhélst lækkunin á LDL-C á bilinu -12,1% til -21,3%.

Hjá þeim 7 börnum og unglingum (á aldrinum 8 til 17 ára) sem hægt var að meta, úr opnu rannsókninni á arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun í blóði (sjá framar), þar sem skammtar voru auknir smám saman (force-titration design) var hlutfallsleg lækkun á LDL-kólesteróli (21,0%), heildarkólesteróli (19,2%) og nonHDL-kólesteróli (21,0%) frá grunnildi eftir 6 vikna meðferð með 20 mg af rosuvastatini sambærileg við það sem sást í áður nefndri rannsókn hjá börnum og unglingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rosuvastatini hjá öllum undirhópum barna við meðferð gegn arfhreinni ættgenginni kólesterólhækkun í blóði, frumkominni blandaðri blóðfitutruflun og til að fyrirbyggja hjarta og æðasjúkdóma (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni rosuvastatíns í plasma næst um 5 klst. eftir inntöku. Heildaraðgengi lyfsins er um 20%.

Dreifing

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

Rosuvastatín er um 90% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni.

Umbrot

Rosuvastatín er að litlu leyti umbrotið (um 10%). Rannsóknir á umbrotum *in vitro* þar sem notaðar voru lifrarfrumur manna benda til þess að rosuvastatín sé lélegt hvarfefni fyrir cytókróm P450 háð umbrot. CYP2C9 var megin ísóensímið sem kom við sögu, en 2C19, 3A4 og 2D6 komu minna við sögu. Aðalumbrotsefni sem greind voru eru N-desmetýl og laktón umbrotsefni. N-desmetýl umbrotsefnið er um 50% minna virkt en rosuvastatín, en aftur á móti er laktón umbrotsefnið ekki álitíð hafa klíniska verkun. Meira en 90% af virkni HMG-CoA redúktasa hemils í blóðrás má rekja til rosuvastatíns.

Útskilnaður

Um 90% af rosuvastatín skammtinum skilst óbreyttur út með hægðum (samanstendur af frásöguðu og ófrásöguðu virku efni) og það sem eftir er skilst út með þvagi. Um 5% skilst út á óbreyttu formi í

þvagi. Helmingunartími brotthvarfs í plasma er um 19 klst. Helmingunartími brotthvarfs breytist ekki við stærri skammta. Rúmfræðileg plasmaúthreinsun er að meðaltali um 50 l/klst. (breytistuðull 21,7%). Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla á OATP-C háður himnuflutningur þátt í upptöku rósuvastatíns í lifur. Þessi flutningur er mikilvægur í brotthvarfi rósuvastatíns úr lifur.

Línuleiki

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

Sérstakir sjúklingahópar:

Aldur og kyn: Aldur og kyn höfðu engin áhrif sem höfðu klíníska þýðingu á lyfjahvörf rósuvastatíns hjá fullorðnum. Útsetning hjá börnum og unglíngum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði virðist vera svipuð eða lægri en hjá fullorðnum sjúklingum með blóðfituflun (sjá „Börn“ hér fyrir neðan).

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

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

Skert lifr starfsemi: Í rannsókn hjá sjúklingum með misskerta lifr starfsemi komu engin merki fram um aukna útsetningu (exposure) rósuvastatíns hjá einstaklingum með Child-Pugh skor 7 eða lægra. Hins vegar tvöfaldaðist að minnsta kosti altæk útsetning hjá tveimur sjúklingum með Child-Pugh skor 8-9 í samanburði við einstaklinga með lægra Child-Pugh skor. Engin reynsla liggur fyrir hvað varðar einstaklinga með Child-Pugh skor hærra en 9.

Erfðafjölbreytileiki (genetic polymorphisms):

Verkun HMG-CoA redúktasa hemla, þ.m.t. rósuvastatíns, er háð OATP1B1 og BCRP flutningspróteinum. Hjá sjúklingum með SLCO1B1 (OATP1B1) og/eða ABCG2 (BCRP) erfðafjölbreytileika er hætta á aukinni útsetningu fyrir rósuvastatíni. Fjölbreytileiki SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA hjá einstaklingum tengist hærri útsetningu fyrir rósuvastatíni (AUC) samanborið við SLCO1B1 c.521TT eða ABCG2 c.421CC arfgerðirnar. Þessi arfgerðargreining er ekki orðinn hluti af klínískum prófunum, en ráðlagt er að minnka dagsskammta af Rosuvastatin Actavis hjá sjúklingum sem vitað er að eru með þennan fjölbreytileika.

Börn: Tvær lyfjahvarfarannsóknir með rósuvastatíni (sem gefið var í töflum) hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði á aldrinum 10 til 17 ára eða 6 til 17 ára (samtsamt 214 sjúklingum) sýndu fram á að útsetning hjá börnum virtist vera sambærileg eða minni en útsetning hjá fullorðnum sjúklingum. Hægt var að spá fyrir um útsetningu fyrir rósuvastatíni hvað varðar skammta og tíma á 2 ára tímabili.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Sérhæfð próf sem segja til um áhrif á hERG hafa ekki verið metin. Aukaverkanir sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu voru:

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram skaðlegar breytingar í lifrarvef hjá músum, rottum og í minna mæli en einnig áhrif á gallblöðru hjá hundum, en ekki hjá öpum. Að auki komu fram skaðlegar áhrif á eistu hjá öpum og hundum við stærri skammta. Eituráhrif á æxlun komu fram hjá rottum, þar sem minni gotastærð, minni fæðingarþyngd og skertar lífslíkur afkvæma komu fram við skammta sem voru skaðlegir móður og altæk þéttni var margfalt hærri en sem svarar ráðlögðu þéttibili.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Krospóvídón gerð A
Kalsíumhýdrógenfosfattvíhýdrat
Mjólkursykurseinhýdrat
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa
Títantvíoxíð (E171)
Mjólkursykurseinhýdrat
Macrogol 3350
Tríacetín
Karmín (E120)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur PVC/PVDC ál: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 töflur
HDPE töfluglös sem innihalda súrefnisgleypa (oxygen absorber): 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður,
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

10 mg: IS/1/12/072/02
20 mg: IS/1/12/072/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. febrúar 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. apríl 2024.