

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmuhúðaðar töflur  
Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg, 10 mg, 20 mg eða 40 mg rosuvastatin, (sem rosuvastatinkalsíum).

Hjálparefni með þekkta verkun: Laktósaeinhýdrat.

Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 101,86 mg mjólkursykurseinhýdrat.  
Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 96,79 mg mjólkursykurseinhýdrat.  
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 193,57 mg mjólkursykurseinhýdrat.  
Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 174,98 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Rosuvastatin Xiromed 5 mg filmuhúðaðar töflur: Gul, kringlótt, tvíkúpt, húðuð tafla, merkt 'ROS' fyrir ofan '5' á annarri hliðinni, þvermál 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 10 mg filmuhúðaðar töflur: Bleik, kringlótt, tvíkúpt, húðuð tafla, merkt 'ROS' fyrir ofan '10' á annarri hliðinni, þvermál 7 mm.

Rosuvastatin Xiromed 20 mg filmuhúðaðar töflur: Bleik, kringlótt, tvíkúpt, húðuð tafla, merkt 'ROS' fyrir ofan '20' á annarri hliðinni, þvermál 9 mm.

Rosuvastatin Xiromed 40 mg filmuhúðaðar töflur: Bleik, sporöskjulaga, tvíkúpt, húðuð tafla, merkt 'ROS' á annarri hliðinni og '40' á hinn hliðinni, 6,8 x 11,4 mm á stærð.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

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

Fullorðnir, unglingar og börn 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.

Fullorðnir, unglingar og börn 6 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði sem viðbót við sérstakt mataræði og aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL-blóðhreinsun (LDL apheresis)) eða ef slík meðferð á ekki við.

**Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma**

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

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

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

### Meðferð við kólesterólhækkun í blóði

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

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).

Auka má skammtinn að næsta skammti að fjórum viknum 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 aukningu 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

Ávísun lyfsins handa börnum skal einungis vera í höndum sérfræðinga.

### Börn og unglingar 6 til 17 ára (Tanner-stig <II-V).

#### Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun í blóð

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

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

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

Takmörkuð reynsla er af notkun annarra skammta en 20 mg skammta hjá þessum hópi.

Ekki á að gefa börnum 40 mg töflu.

#### Börn yngri en 6 ára:

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en 6 ára hafa ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun Rosuvastatin Xiromed 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 væga 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. Notkun allra skammta Rosuvastatin Xiromed hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er frábending (sjá kafla 4.3 og 5.2).

#### **Skammtar handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi**

Engin aukning varð á altækri þéttni (systemic exposure) rosuvastatins 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 á 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 Xiromed 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 rosuvastatini (sjá kafla 5.2). Minni skammtur af Rosuvastatin Xiromed er ráðlagður fyrir sjúklinga sem vitað er að eru með ákveðinn erfðafjölbreytileika.

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

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

#### **Samhliðameðferð**

Rosuvastatin er hvarfefni ýmissa flutningspróteina (t.d. OATP1B1 og BCRP). Hætta á vöðvakvillum (þ.m.t. rákvöðvalýsu) eykst þegar Rosuvastatin Xiromed er gefið samhliða ákveðnum lyfjum sem geta aukið plasmáþéttni rosuvastatins vegna milliverkana við þessi flutningsprótein (t.d. ciclosporin og ákveðnir próteasahemlar, þ.m.t. samsett lyf 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 Rosuvastatin Xiromed tímabundið, ef nauðsyn krefur.

Við aðstæður þar sem ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf þessara lyfja og Rosuvastatin Xiromed, skal skoða vandlega ávinning og áhættu samhliðameðferðar og aðlögun á skömmtum Rosuvastatin Xiromed (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Notkun Rosuvastatin Xiromed er frábending:

- hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru í kafla 6.1.
- hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm, þar með talið óútskýrða, viðvarandi hækkun á transamínösum sem er meiri en þreföld eðlileg efri mörk (upper limit of normal, ULN).

- hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín).
- hjá sjúklingum með vöðvakvilla.
- hjá sjúklingum sem fá ciclosporin samhliða.
- á meðgöngu og við brjóstagjöf og hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki viðeigandi getnaðarvörn.

Notkun 40 mg styrkleikans er frábending hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla/rákvöðvalýsu. Slíkir þættir geta verið:

- í meðallagi skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <60 ml/mín).
- vanstarfsemi skjaldkirtils.
- saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma.
- saga um eituráhrif á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktasahemli eða fíbrati.
- misnotkun áfengis.
- ástand þar sem plasmagildi geta hækkað.
- asískir sjúklingar.
- samhliðanotkun 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 rosuvastatini, 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 rosuvastatini, t.d. vöðvaverkjum, vöðvakvilla og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsu og á það við um allar skammta og sérstaklega við skammta >20 mg. Örsjaldan hefur verið greint frá rákvöðvalýsu við notkun ezetimibs ásamt HMG-CoA redúktasahemlum. Gæta skal varúðar við samsetta notkun þar sem ekki er hægt að útiloka lyfhrifamiliverkun (sjá kafla 4.5).

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

##### *Mæling kreatínínasa*

Kreatínínasa (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 umtalsvert 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 redúktasahemla, á að ávísa rosuvastatini 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 eituráhrif á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktastahemli 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, þröttleysi eða krampa, sérstaklega ef einnig verður vart 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  $\leq 5xULN$ ). Ef einkenni lagast og CK-gildi verður aftur eðlilegt, má íhuga að hefja á ný meðferð með Rosuvastatin Xiromed eða öðrum HMG-CoA redúktastahemli 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 drepi (IMNM) meðan á meðferð stendur eða eftir að meðferð með statínum, þ.m.t. rosuvastatini, 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 Xiromed 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 rosuvastatin og aðra meðferð samhliða. Aukin tíðni vöðvaþrota og vöðvakvilla hefur hins vegar komið fram hjá sjúklingum sem fengu aðra HMG-CoA redúktasahemla ásamt fibrínsýruafleiðum þ.m.t. gemfibrozili, ciclosporini, nikótínsýru, azól-sveppalyfjum, próteasahemlum og makrólíð-sýklalyfjum. Gemfibrozil eykur hættu á vöðvakvilla þegar það er notað samhliða sumum HMG-CoA redúktasahemlum. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota rosuvastatin og gemfibrozil samhliða. Ávinning af frekari breytingum á lípíðgildum með samsettri notkun rosuvastatins 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 4.8).

Ekki skal gefa Rosuvastatin Xiromed 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 Rosuvastatin Xiromed og fúsidínsýru eingöngu fyrir hvert tilvik fyrir sig og undir nánu eftirliti.

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

#### Áhrif á lifur

Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasahemla, á að nota Rosuvastatin Xiromed 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 Rosuvastatin Xiromed 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 lifrartransamínösöm) 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 Rosuvastatin Xiromed 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 rosuvastatini hefur sést hjá einstaklingum sem fá rosuvastatin samhliða ýmsum próteasahemlum ásamt ritonaviri. Hafa skal í huga bæði ávinning lípíðlækkunar vegna Rosuvastatin Xiromed hjá sjúklingum með HIV sem fá próteasahemla og möguleikann á aukinni þéttni rosuvastatins í plasma þegar meðferð með Rosuvastatin Xiromed hefst og þegar skammtar Rosuvastatin Xiromed eru auknir hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Ekki er mælt með samhliða notkun með ákveðnum próteasahemlum nema skammtar Rosuvastatin Xiromed séu aðlagðir (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Mjólkursykursóþol

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

### Millivefslungnasjúkdómur

Í undantekningartilfellum 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

Sumar vísbendingar gefa til kynna að statín hækki blóðsykur og að hjá sumum sjúklingum, sem eru í hættu á að fá sykursýki, geti statín valdið það mikilli blóðsykurshækkun að hefðbundin sykursýkismeðferð sé viðeigandi. Minnkun hættu á æðasjúkdómum vegur hins vegar þyngra en þessi hætta og því á ekki að stöðva meðferð með statínum vegna hennar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í áhættu (fastandi glúkósi 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, hækkaðir þríglýseríðar, háþrýstingur), bæði klínískt og lífefnafræðilega, í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi fyrir sig.

Í JUPITER-rannsókninni var heildartíðni sykursýki 2,8 % hjá þeim sem fengu rosuvastatin 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 rosuvastatin er bundið við tveggja ára tímabil. Eftir meðferð í tvö ár höfðu engin áhrif komið fram á vöxt, þyngd, líkamsþyngdarstuðul eða kynþroska (sjá kafla 5.1).

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

### Alvarlegar aukaverkanir á húð

Alvarlegar aukaverkanir í húð, þ.m.t. Stevens-Johnsons heilkenni (SJS) og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, hafa verið tilkynntar við notkun rosuvastatins. 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 Rosuvastatin Xiromed tafarlaust og íhuga aðra meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð eins og SJS eða DRESS við notkun Rosuvastatin Xiromed, má hann aldrei hefja meðferð með Rosuvastatin Xiromed aftur.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Áhrif samhliða lyfjagjafar á rosuvastatin

**Hemlar á flutningsprótein:** Rosuvastatin er hvarfefni ákveðinna flutningapróteina, þ.m.t. upptöku flutningspróteinsins OATP1B1 í lifur og útlæðisferjunnar (efflux transporter) BCRP. Samhliðagjöf Rosuvastatin Xiromed og lyfja sem eru hemlar á þessi flutningsprótein getur valdið aukinni plasmabéttni rosuvastatins og aukinni hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5 töflu 1).

*Ciclosporin:* Við samhliðameðferð með rosuvastatini og ciclosporini var AUC-gildi rosuvastatins að meðaltali 7 sinnum hærra en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá töflu 1). Ekki má nota Rosuvastatin Xiromed 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 samhliða- notkun próteasahemils aukið mjög útsetningu rosuvastatins (sjá töflu 1). Til dæmis, í rannsókn á lyfjahvörfum þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið samhliða 10 mg af rosuvastatini 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 rosuvastatin. Íhuga má samhliðanotkun Rosuvastatin Xiromed og sumra samsettra próteasahemla eftir vandlegt mat á skammtaaðlögun Rosuvastatin Xiromed, sem byggt er á ráðgerðri aukningu í útsetningu fyrir rosuvastatini (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5 töflu 1).

**Gemfibrozil og önnur blóðfitulækkandi lyf:** Tvöföldun varð á  $C_{max}$  og AUC rosuvastatins við samhliðanotkun rosuvastatins og gemfibrozils (sjá kafla 4.4.).

Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er engra lyfjahvarfamilliverkunar sem skipir máli að vænta við meðferð með fenofibrati en þrátt fyrir það getur komið fram milliverkun á lyfhrifum. Gemfibrozil, fenofibrat, önnur fíbröt og blóðfitulækkandi skammtar (> eða jafnt og 1 g/dag) af níacíní (nikótínsýru) auka hættu á vöðvakvilla þegar þau eru gefin samhliða HMG-CoA redúktasahemlum, 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 4.4). Þessir sjúklingar eiga einnig að hefja meðferð með 5 mg skammtinum.

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

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

**Erytromycin:** Samhliðanotkun Rosuvastatin Xiromed og erytromycins leiddi til 20% minnkunar á AUC og 30% lækkunar á  $C_{max}$  rosuvastatins. Þessi milliverkun gæti stafað af auknum þarmahreyfingum af völdum erytromycins.

**Cýtókróm P450 ensím:** Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* rannsókna sýna að rosuvastatin hvorki hamlar né virkjar cýtókróm P450 ísóensím. Að auki er rosuvastatin lélegt hvarfefni fyrir þessi ísóensím. Þess vegna er ekki að vænta milliverkana vegna umbrota fyrir tilstilli cýtókróm P450. Milliverkanir við rosuvastatin, 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 rosuvastatins (sjá einnig Töflu 1):** Aðlaga skal skammta Rosuvastatin Xiromed þegar nauðsynlegt er að gefa Rosuvastatin Xiromed samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að auka útsetningu fyrir rosuvastatini. Ef ráðgerð aukning í útsetningu (AUC) er um það bil 2-föld eða hærra skal byrja með 5 mg af Rosuvastatin Xiromed einu sinni á sólarhring.

Aðlaga skal hámarksskammt af Rosuvastatin Xiromed þannig að ráðgerð útsetning fyrir rosuvastatini verði ekki hærri en þegar 40 mg af Rosuvastatin Xiromed eru gefin einu sinni á sólarhring, án þess að lyf með milliverkanir séu gefin samhliða, til dæmis 20 mg skammtur af Rosuvastatin Xiromed með gemfibrozili (1,9-föld aukning), og 10 mg skammtur af Rosuvastatin Xiromed með blöndu atazanavirs/ritonavirs (3,1-föld aukning).

<b>Tafla 1 Áhrif samhliða lyfjagjafar á útsetningu fyrir rosuvastatini (AUC, lækkadi í röð) úr birtum klínískum rannsóknum.</b>		
<b>Skammtafyrirmæli lyfja með milliverkanir</b>	<b>Skammtafyrirmæli rosuvastatins</b>	<b>Breyting á AUC* rosuvastatins</b>
Ciclosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 mánuðir	10 mg OD, 10 dagar	7,1-föld ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, stakur skammtur	3,8-föld ↑
Atazanavir 300 mg/ritilnavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, stakur skammtur	3,1-föld ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, stakur skammtur	2,8-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 ↑
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 einu sinni á sólarhring, 7 dagar	2,2-föld ↑
Lopinavir 400 mg/ritilnavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-föld ↑
Clopidogrel 300 mg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 75 mg eftir 24 klst.	20 mg, stakur skammtur	2-föld ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, stakur skammtur	1,9-föld ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, stakur skammtur	1,6-föld ↑
Darunavir 600 mg/ritilnavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-föld ↑
Tipranavir 500 mg/ritilnavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, stakur skammtur	1,4-föld ↑
Dronedarone 400 mg BID	Liggur ekki fyrir	1,4-föld ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, stakur skammtur	**1,4-föld ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagar	10 mg, OD, 14 dagar	**1,2-föld ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritilnavir 100 mg BID, 8 dagar	10 mg, stakur skammtur	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔

Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, stakur skammtur	↔
Fenofibrate 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, stakur skammtur	↔
Ketilconazole 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, stakur skammtur	↔
Fluconazole 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, stakur skammtur	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, stakur skammtur	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, stakur skammtur	47% ↓
<p>*Gögn sýnd sem x-föld breyting eru hlutfall milli samhliða lyfjagjafar og rosuvastatins eingöngu. Gögn sýnd sem % breyting eru % munur í hlutfalli við rosuvastatin eingöngu. Aukning er sýnd sem “↑”, engin breyting sem “↔”, minnkun sem “↓”.</p> <p>**Nokkrar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar með mismunandi skömmtum af rosuvastatini, taflan sýnir marktækasta hlutfallið.</p> <p>OD = einu sinni á sólarhring; BID = tvisvar á sólarhring; TID = þrisvar á sólarhring; QID = fjórum sinnum á sólarhring.</p>		

#### Áhrif rosuvastatin á lyf sem eru gefin samhliða

**K-vítamínhemlar:** Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasahemla getur orðið hækkun á INR (International Normalised Ratio) við upphaf meðferðar með rosuvastatini eða þegar skammtur er aukinn hjá sjúklingum sem samhliða fá meðferð með K-vítamínhemli (t.d. warfarini eða öðrum coumarin segavarnarlyfjum). INR getur lækkað þegar meðferð með Rosuvastatin Xiromed er hætt eða skammtur er minnkaður. Í slíkum tilvikum er viðeigandi eftirlit með INR æskilegt.

**Getnaðarvarnalyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum:** Samhliðanotkun rosuvastatins og getnaðarvarnalyfja til inntöku leiddi til 26% stækkunar á AUC etinylestradiols og 34% stækkunar á AUC norgestrels. Hafa skal þessi hækkuðu plasmagildi í huga þegar skammtur getnaðarvarnalyfs til inntöku er ákveðinn. Engar upplýsingar um lyfjahvörf eru fyrirbyggjandi hjá einstaklingum sem fá rosuvastatin 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 þoldist 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 rosuvastatini og fúsidínsýru hafa ekki verið gerðar.

Hætta á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, getur aukist ef fúsidínsýra til altækrar notkunar og statín eru gefin samhliða. Verkunarmáti þessarar milliverkunar (hvort sem það eru lyfhrif eða lyfjahvarfaáhrif, eða bæði) er enn óþekktur. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu (þ.m.t. banvænum tilfellum) hjá sjúklingum sem fá þessa samsetningu.

Ef meðferð með fúsidínsýru er nauðsynleg skal stöðva meðferð með Rosuvastatin Xiromed meðan á 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 brjóstgjöf

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

##### Meðganga

Konur á barneignaraldri eiga 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 eitruverkun á æxlun hafa komið fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Ef kona verður þunguð meðan á notkun lyfsins stendur á samstundis að hætta meðferð.

##### Brjóstgjöf

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

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

Rannsóknir til þess að meta áhrif rosuvastatins á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið gerðar. En ef miðað er við lyfhrif þess, er ólíklegt að rosuvastatin 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 rosuvastatini eru yfirleitt vægar og tímabundnar. Innan við 4% þeirra sjúklinga sem fengu rosuvastatin í klínískum samanburðarrannsóknnum þurftu að hætta í rannsókn vegna aukaverkana.

##### Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með rosuvastatini, byggt á upplýsingum úr klínískum rannsóknnum og mikilli reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki.

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: 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 ( $< 1/10.000$ ); Óþekkt tíðni (ekki hægt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknnum og reynslu eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, þ.m.t. ofnæmisbjúgur		
Innkirtlar	Sykursýki <sup>1</sup>				
Geðræn vandamál					Þunglyndi
Taugakerfi	Höfuðverkur sundl			Fjöltaugakvilli, minnistap	Útlægur taugakvilli Svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og martraðir) Vöðvaslensfár

Augu					Augneinkenni vöðvaslensfárs
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti					Hósti Andþyngsli
Meltingarfæri	Hægðatregða Ógleði Kviðverkur		Brisbólga		Niðurgangur
Lifur og gall			Aukning lifrartransamínasa	Gula Lifrabólga	
Húð og undirhúð		Kláði Útbrot Ofsakláði			Stevens-Johnson heilkenni Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir		Vöðvakvilli (þ.m.t. vöðvaþroti) Rákvöðvalýsa Heilkenni sem líkjast rauðum úlfum Vöðvarof	Liðverkir	Sinakvilli, stundum með sinarofi Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepi
Nýru og þvaggfæri				Blóðmiga	
Æxlunarfæri og brjóst				Brjóstastækkun hjá körlum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi				Bjúgur
<sup>1</sup> Tíðni er háð því hvort áhættuþættir eru til staðar eða ekki (fastandi glúkósi $\geq 5.6$ mmól/l, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , hækkaðir þríglyseríðar, saga um háþrýsting).					

Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasahemla 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 rosuvastatini. 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 rosuvastatini 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 rosuvastatíni, 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 rósúvastatín, meirihluti tilvikanna voru væg, án einkenna og tímabundin. Ef CK-gildi eru hækkuð (>5xULN), á að stöðva meðferð (sjá kafla 4.4).

**Áhrif á lifur:** Eins og við á um aðra HMG-CoA redúktasahemla, hefur komið fram skammtaháð hækkun á transamínösum hjá fámennum hópi sjúklinga sem fengu rósúvastatín; 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 samanborið við fullorðna (sjá kafla 4.4). Að öðru leyti var öryggi við notkun rosuvastatíns 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](http://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 redúktasahemlar

ATC-flokkur: C10AA07

#### Verkunarháttur

Rosuvastatín er sérhæfður samkeppnishemill HMG-CoA redúktasa, sem er hraðatakmarkandi ensímið sem ummyndar 3-hýdroxý-3-metýlgítarýl kóensím A í mevalónat, forefni kólesteróls. Aðalverkunarstaður rosuvastatíns er lifrin, sem er marklíffærið fyrir lækun kólesteróls.

Rosuvastatín 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

Rosuvastatín dregur úr hækkun LDL-kólesteróli, heildarkólesteróli og þrigglýseríðum og hækkar HDL-kólesteról. Það lækkar einnig ApoB, nonHDL-kólesteról, VLDL-kólesteról, VLDL-þrigglýseríða og hækkar

ApoA-I (sjá töflu 3). Rosuvastatin 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.	Heildar-kól.	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.

#### Verkun og öryggi

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

Samanlagðar niðurstöður úr III. stigs rannsóknum sýna að rosuvastatin 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 rosuvastatini 10 mg náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesterólgildi (<3 mmól/l).

Í stórrí rannsókn fengu 435 sjúklingar, með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rosuvastatin 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%. Þrjátíu og þrjú prósent (33%) sjúklinga náðu EAS viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesterólgildi (<3 mmól/l).

Í opinni rannsókn fengu 42 sjúklingar (þ.m.t. 8 börn) með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði, rosuvastatin í skömmtum sem voru auknir smám saman (force-titration design) þar sem svörun við rosuvastatini 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 rosuvastatin hefur viðbótarverkun til lækkunar á þríglýseríðum þegar það er notað ásamt fenofibrati og til hækkunar á HDL-kólesterólgildum 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 æðakökun 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 rosuvastatin einu sinni á dag eða lyfleysu í 2 ár. Rosuvastatin 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 rosuvastatin samanborið við versnun um +0,0131 mm/ári (1,12%/ári (p<0,0001)) fyrir lyfleysu.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á beina fylgni milli minni þykkunar í æðapeli og miðlagi hálsslagæðar (CIMT) og minnkaðrar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Þýðið sem rannsakað var í METEOR

rannsókninni var í lítili áhættu á kransæðasjúkdómi og gefur ekki mynd af markhópnum fyrir rosuvastatin 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 rosuvastatins á tíðni alvarlegra hjarta –og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar metin hjá 17.802 körlum ( $\geq 50$  ára) og konum ( $\geq 60$  ára).

Þátttakendum var skipt með slembivali í tvo hópa sem fengu annaðhvort lyfleysu ( $n=8.901$ ) eða rosuvastatin 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 rosuvastatin 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 lækking á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilaslögum og hjartaáföllum ( $p=0,028$ ), hjá þeim sem voru á meðferð með rosuvastatini 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  $\geq 5\%$  í upphafi (framreiknað fyrir sjúklinga eldri en 65 ára) var marktæk lækking á tíðni samsetta endapunktsins, sem samanstóð af dauðsföllum af völdum hjarta –og æðasjúkdóms, heilaslögum og hjartaáföllum ( $p=0,0003$ ), hjá þeim sem fengu rosuvastatin 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 rosuvastatini 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% rosuvastatin, 0,2% lyfleysa), kviðverkir (0,03% rosuvastatin, 0,02% lyfleysa) og útbrot (0,02% rosuvastatin, 0,03% lyfleysa). Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast eða jafn oft fyrir í rosuvastatinhópnum samanborið við lyfleysu voru þvagfærasýking (8,7% rosuvastatin, 8,6% lyfleysa), nefkoksþolga (7,6% rosuvastatin, 7,2% lyfleysa), bakverkur (7,6% rosuvastatin, 6,9% lyfleysa) og vöðvaverkir (7,6% rosuvastatin, 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 rosuvastatins 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 rosuvastatini eða lyfleysu á sólarhring í 12 vikur og síðan fengu allir rosuvastatin 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 rosuvastatini, talið í sömu röð, samanborið við 0,7% af lyfleysu.

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

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

Rosuvastatin 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 stúlur, Tanner-stig <II-V). Upphafsskammtur fyrir alla sjúklinga var 5 mg rosuvastatin einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 9 ára (n=64) mátti auka skammta í allt að 10 mg einu sinni á sólarhring og hjá sjúklingum 10 til 17 ára (n=134) mátti auka skammta í allt að 20 mg einu sinni á sólarhring.

Eftir 24 mánaða meðferð með rosuvastatini var meðal LS-prósentulækkun LDL-C frá grunnildi -43% (Grunngildi: 236 mg/dl, Mánuður 24: 133 mg/dl). Fyrir hvern aldurshóp var meðal LS- prósentulækkun LDL-C frá grunnildi -43% (Grunngildi: 234 mg/dl, Mánuður 24: 124 mg/dl), 45% (Grunngildi: 234 mg/dl, Mánuður 24: 124 mg/dl) og -35% (Grunngildi: 241 mg/dl, Mánuður 24: 153 mg/dl) í 6 til <10, 10 til <14, og 14 til <18 ára aldurshópnum, talið í sömu röð.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg náði einnig tölfræðilega marktækum meðaltalsbreytingum frá grunnildum fyrir eftirfarandi afleiddar lípíð- og lípópróteinbreytur: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Þessar breytingar voru allar í átt að bættri lípíðsvörðun og héldust í 2 ár.

Engin áhrif á vöxt, þyngd, BMI 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, víxlfasir 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 (apheresis therapy) 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.

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 framfarir), 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 arfhreinni ættgenginni kólesterólhækkun í blóði, frumkominni blóðfitutruflun og til að fyrirbyggja hjarta og æðasjúkdóma (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

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

### Dreifing

Rosuvastatin er að miklu leyti tekið upp af lifrinni, þar sem megnið af nýmyndun kólesteróls og úthreinsun LDL-kólesteróls fer fram. Dreifingarrúmmál rosuvastatins er um það bil 134 l. Rosuvastatin er um 90% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu.

#### Umbrot

Rosuvastatin er að litlu leyti umbrotið (um 10%). Rannsóknir á umbrotum *in vitro* þar sem notaðar voru lifrarfrumur manna benda til þess að rosuvastatin 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. Aðalumbrotsefnin sem greind voru eru N-desmetýl og laktón-umbrotsefni. N-desmetýl-umbrotsefnið er um 50% minna virkt en rosuvastatin, en aftur á móti er laktón-umbrotsefnið ekki álitnið hafa klínískan verkun. Meira en 90% af virkni HMG-CoA redúktasahemils í blóðrás má rekja til rosuvastatins.

#### Brotthvarf

Um 90% af rosuvastatinskammtinum skilst óbreyttur út með hægðum (samanstendur af frásoguðu og ófrásoguðu 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 redúktasahemla á OATP-C háður himnuflutningur þátt í upptöku rosuvastatins í lifur. Þessi flutningur er mikilvægur í brotthvarfi rosuvastatins úr lifur.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Altæk þéttni rosuvastatins 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 klínískan þýðingu á lyfjahvörfum rosuvastatins hjá fullorðnum. Útsetning hjá börnum og unglingum með arfblandna ættgenga kólesterólhækkun í blóði virðist vera svipuð eða lægri en hjá fullorðnum sjúklingum með blóðfitutruflun (sjá „Börn“ hér fyrir neðan).

**Kynþáttur:** Rannsóknir á lyfjahvörfum sýna um 2-falda hækkun á miðgildum AUC og  $C_{max}$  hjá asiðskum einstaklingum (Japanir, Kínverjar, Filippseyingar, Víetnamar og Kóreumenn) í samanburði við einstaklinga af hvítum kynþætti. Hjá asiðsk-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 rosuvastatins eða N-desmetýl-umbrotsefnisins. Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) jókst aftur á móti plasmabéttinn þrefalt og þéttni N-desmetýlumbrotsefnisins nífaldaðist, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Við jafnvægi var plasmabéttni rosuvastatins hjá einstaklingum í blóðskilun um 50% hærri samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

**Skert lifrarstarfsemi:** Í rannsókn hjá sjúklingum með misskerta lifrarstarfsemi komu engin merki fram um aukna þéttni (exposure) rosuvastatins hjá einstaklingum með Child-Pugh skor 7 eða lægra. Hins vegar tvöfaldaðist að minnsta kosti altæk þéttni 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 redúktasahemla, þ.m.t. rosuvastatins, er háð OATP1B1 og BCRP flutningspróteinum. Hjá sjúklingum með SLCO1B1 (OATP1B1) og/eða ABCG2 (BCRP) erfðafjölbreytileika er hætta á aukinni útsetningu fyrir rosuvastatini. Fjölbreytileiki SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA innan einstaklinga tengist hærri útsetningu fyrir rosuvastatini (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 rosuvastatins hjá sjúklingum sem vitað er að eru með þennan fjölbreytileika.

**Börn:** Tvær lyfjahvarfarannsóknir með rosuvastatini (gefið í töflum) hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í blóði 10-17 ára eða 6-17 ára (samtals 214 sjúklingar) sýndu fram á að útsetning hjá börnum virðist vera sambærileg eða lægri en útsetning hjá fullorðnum sjúklingum. Hægt var að spá fyrir um útsetningu fyrir rosuvastatini 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 erfðafni 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

Vatnsfrí kísilkvoða

Krospóvidon

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Makrógól (PEG), títantvíoxíð (E171), talkúm, glýseról, pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta

Járnoxíð, gult (E172) (eingöngu 5 mg töflur)

Járnoxíð, rautt (E172) (10 mg, 20 mg og 40 mg töflur)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

OPA-ál-PVC/álþynnupakkningar.

Pakkningastærðir: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32, Höllviken  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/17/062/01-04

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2017.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. nóvember 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. október 2024.