

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten

Rosuvastatin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

Rosuvastatin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

Rosuvastatin Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 26 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 53 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 106 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 212 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5 mg filmomhulde tabletten:

Bruine, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 5 mm.

10 mg filmomhulde tabletten:

Bruine, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm, met de opdruk 'RSV 10' aan één zijde.

20 mg filmomhulde tabletten:

Bruine, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 8 mm, met de opdruk 'RSV 20' aan één zijde.

40 mg filmomhulde tabletten:

Bruine, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 10 mm, met de opdruk 'RSV 40' aan één zijde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde dyslipidemie (type IIb) als aanvulling op dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bv. lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

Homozygote familiale hypercholesterolemie, als aanvulling op dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet zijn aangewezen.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Preventie van ernstige cardiovasculaire voorvallen bij patiënten van wie verwacht wordt dat ze een groot risico lopen op een eerste cardiovasculair voorval (zie rubriek 5.1), als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alvorens de behandeling te starten, moet de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet volgen dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet. De dosering moet individueel worden bepaald afhankelijk van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt met gebruikmaking van de huidige consensusrichtlijnen.

Rosuvastatin Sandoz mag op eender welk moment van de dag worden gegeven, met of zonder voedsel.

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering voor zowel statinenaïeve patiënten als patiënten die overgeschakeld worden van een andere HMG-CoA-reductaseremmer is eenmaal daags 5 of 10 mg oraal. Bij de keuze van een startdosering moet er rekening worden gehouden met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt evenals met het toekomstig cardiovasculaire risico en met het potentiële risico van bijwerkingen (zie hieronder). Indien nodig kan na 4 weken de dosering worden gewijzigd naar het volgende dosisniveau (zie rubriek 5.1).

In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de 40 mg dosering in vergelijking met de lagere doseringen (zie rubriek 4.8) mag de maximale dosering van 40 mg alleen worden overwogen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een verhoogd cardiovasculair risico (met name patiënten met familiale hypercholesterolemie), die de doelstelling van de behandeling niet bereiken met 20 mg en die regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Wanneer met de 40 mg dosering wordt gestart, wordt controle door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Tijdens de studie naar het verminderen van cardiovasculaire voorvallen werd een eenmaal daagse dosering van 20 mg gegeven (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Het gebruik door kinderen wordt alleen geadviseerd na consultatie van specialisten.

Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tanner stadium <II-V)

Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke startdosering 5 mg per dag.

- Bij kinderen van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-10 mg eenmaal daags oraal. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen van meer dan 10 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.
- Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg eenmaal daags oraal. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen van meer dan 20 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

De dosering moet worden aangepast op basis van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrie patiënten, zoals aanbevolen door de pediatrie behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet volgen voorafgaand aan de behandeling met rosuvastatine. Het dieet moet tijdens de behandeling met rosuvastatine worden voortgezet.

De ervaring bij kinderen met homozygote familiale hypercholesterolemie is beperkt tot een klein aantal kinderen in de leeftijd van 8 tot 17 jaar.

De 40 mg tablet is niet geschikt voor gebruik door pediatrie patiënten.

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Rosuvastatin Sandoz afgeraden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er is geen andere doseringsaanpassing nodig in relatie tot de leeftijd.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. De 40 mg dosering is bij patiënten met matige nierinsufficiëntie gecontra-indiceerd. Het gebruik van Rosuvastatin Sandoz bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd voor alle doseringen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met een Child-Pugh-score van 7 of lager waargenomen. Een toegenomen systemische blootstelling is echter wel waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh-score van 8 en 9 (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten moet een beoordeling van de nierfunctie worden overwogen (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring met patiënten met een Child-Pugh-score hoger dan 9. Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is toegenomen systemische blootstelling waargenomen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Derhalve is de aanbevolen startdosering bij Aziatische patiënten 5 mg. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Genetische polymorfismen

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten waarvan bekend is dat zij deze specifieke polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosering van Rosuvastatin Sandoz aanbevolen.

Patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosering 5 mg (zie rubriek 4.4).

De 40 mg dosering is voor sommige van deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige behandeling

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bv. OAT1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) wanneer rosuvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de rosuvastatine plasmaconcentraties kunnen verhogen (bv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen worden overwogen en indien nodig moet worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met Rosuvastatin Sandoz. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatin Sandoz onvermijdelijk is, moeten de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de Rosuvastatin Sandoz dosering nauwkeurig worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN).
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- bij patiënten met myopathie.
- bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen (zie rubriek 4.5).
- bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken.
- tijdens zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen geschikte anticonceptiemethode toepassen.

De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyroïdisme
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten
- voorgeschiedenis van musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA-reductaseremmers of fibraten
- alcoholmisbruik
- situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden
- Aziatische patiënten
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

(zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Uit postmarketinggebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige nierproblemen hoger is bij de 40 mg dosering. Een beoordeling van de nierfunctie moet worden overwogen tijdens de routinecontrole van patiënten die behandeld worden met een dosering van 40 mg.

Effecten op de skeletspier

Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rhabdomyolyse zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg. Zeer zelden zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers. Een farmacodynamische interactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5) en voorzichtigheid is geboden bij gecombineerd gebruik.

Evenals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is uit postmarketinggebruik gebleken dat het aantal meldingen van rhabdomyolyse geassocieerd met rosuvastatine hoger is bij de 40 mg dosering.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Rosuvastatin Sandoz moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Meting van creatinefosfokinase

Creatinefosfokinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke activiteit of in de aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van toename van CK die de interpretatie van de uitkomst kan beïnvloeden. Als de CK-waarden bij baseline significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) moet binnen 5-7 dagen een bevestigende test worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Vóór de behandeling

Net als andere HMG-CoA-reductaseremmers, moet Rosuvastatin Sandoz met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse.

Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie
- hypothyroïdisme
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten
- voorgeschiedenis van musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA-reductaseremmers of fibraten
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten moet het risico van de behandeling overwogen worden in relatie tot het mogelijke voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de CK-waarden bij baseline significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten moet worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. Bij deze patiënten moeten de CK-waarden worden gemeten. Als de CK-waarden duidelijk zijn verhoogd (> 5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als CK-waarden ≤ 5 x ULN) moet de behandeling worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK-waarden opnieuw normaliseren, dan moet hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Rosuvastatin Sandoz of van een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer met nauwlettende controle worden overwogen. Routinematige controle van CK-waarden is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen. Zeer zelden is er een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en verhoogde waarden van serumcreatininekinase, die ondanks het stopzetten van de statinetherapie aanhouden.

In klinische onderzoeken bij een gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspier waargenomen. Bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is echter een toename van de incidentie van myositis en myopathie waargenomen. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Rosuvastatin Sandoz met gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Rosuvastatin Sandoz en fibraten of niacine moet zorgvuldig worden overwogen met het oog op mogelijke risico's van dergelijke combinaties. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine mag niet tegelijk worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van de fusidinezuurbehandeling. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de statinebehandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuurbehandeling. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse (inclusief enkele met dodelijke afloop) gemeld bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines hebben gebruikt (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaart. De statinebehandeling mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden geherintroduceerd. In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van rosuvastatine en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder streng medisch toezicht worden overwogen.

Rosuvastatin Sandoz mag niet worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die mogelijk wijst op myopathie of waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (bv. sepsis, hypotensie, ingrijpende chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen of ongecontroleerde convulsies).

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van rosuvastatine (zie rubriek 4.8). Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met Rosuvastatin Sandoz en overweeg een alternatieve behandeling. Heeft de patiënt door het gebruik van Rosuvastatin Sandoz een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met Rosuvastatin Sandoz bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

Effecten op de lever

Net als andere HMG-CoA-reductaseremmers, moet Rosuvastatin Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminasen hoger is dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde moet Rosuvastatin Sandoz worden gestaakt of de dosering worden verlaagd. Uit postmarketinggebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminasen) hoger is bij de 40 mg dosering.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, moet de onderliggende ziekte eerst worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatin Sandoz te starten.

Ras

Bij Aziatische patiënten laten farmacokinetische studies een toegenomen blootstelling zien in vergelijking met Kaukasiërs (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Proteaseremmers

Bij patiënten die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. De aandacht moet zowel uitgaan naar het voordeel van lipidenverlaging door Rosuvastatin Sandoz bij hiv-patiënten die proteaseremmers krijgen, als naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine bij aanvang van de therapie en bij het verhogen van de dosering van Rosuvastatin Sandoz bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen tenzij de dosering van Rosuvastatin Sandoz wordt aangepast. (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Interstitiële longziekte

In uitzonderlijke gevallen is interstitiële longziekte gemeld bij het gebruik van bepaalde statines, met name bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen onder andere bestaan uit: dyspneu, een niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Wanneer het vermoeden bestaat dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines worden gestaakt.

Diabetes mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse, het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de afname van het vasculaire risico van statines en mag daarom geen reden zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchtere glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch in de gaten worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

In de JUPITER-studie was de algemene gemelde frequentie van diabetes mellitus 2,8% voor rosuvastatine en 2,3% voor placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchtere glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Pediatrische patiënten

De evaluatie van lineaire groei (lengte), gewicht, BMI (body mass index) en secundaire eigenschappen van seksuele ontwikkeling, op basis van Tanner stadia, bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar die werden behandeld met rosuvastatine, is beperkt tot een periode van twee jaar. Na een studiebehandeling van 2 jaar werd geen effect gezien op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling (zie rubriek 5.1).

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen en gedurende 52 weken rosuvastatine kregen, werden CK-verhogingen > 10 x ULN en spiersymptomen, na lichaamsbeweging of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan in klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.8).

Rosuvastatin Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine

Transporteiwitremmers: Rosuvastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, inclusief de 'hepatic uptake transporter' OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van rosuvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Ciclosporine: Gedurende gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine werden gemiddeld zevenmaal hogere AUC-waarden van rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie Tabel 1). Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met ciclosporine (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van ciclosporine niet.

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme niet bekend is, kan gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). In een farmacokinetische studie werd bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) aan gezonde vrijwilligers geassocieerd met een ongeveer drie- en zevenvoudige verhoging van respectievelijk de AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van Rosuvastatin Sandoz en bepaalde combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na een zorgvuldige afweging van doseringsaanpassingen van Rosuvastatin Sandoz, gebaseerd op de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een tweevoudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4).

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar er kan een farmacodynamische interactie optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doseringen van niacine (nicotinezuur) (> of gelijk aan 1 g/dag), die gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, mogelijk omdat zij wanneer zij alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten moeten eveneens starten met de 5 mg dosering.

Ezetimibe: Gelijktijdig gebruik van 10 mg rosuvastatine en 10 mg ezetimibe resulteerde in een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie (Tabel 1). Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen Rosuvastatin Sandoz en ezetimibe kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Antacidum: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacida-suspensie die aluminium en magnesiumhydroxide bevatte, leidde tot een afname van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Erythromycine: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erythromycine leidde tot een daling van de AUC met 20% en een daling van C_{max} van rosuvastatine met 30%. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erythromycine.

Cytochroom P450 enzymen: *In vitro* en *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een induceerder van cytochroom P450 iso-enzymen is. Rosuvastatine is bovendien een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties ten gevolge van cytochroom P450 gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en fluconazol (remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

Ticagrelor: Ticagrelor kan de uitscheiding van rosuvastatine door de nieren beïnvloeden, waardoor het risico op opstapeling van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, leiden gelijktijdige toediening van ticagrelor en rosuvastatine in sommige gevallen, tot een verminderde nierfunctie, verhoogde CPK-spiegel en rbdomyolyse. Nierfunctie- en CPK-controle wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine.

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook Tabel 1): Wanneer het noodzakelijk is om Rosuvastatin Sandoz gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moeten doseringen van Rosuvastatin Sandoz worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering Rosuvastatin Sandoz van 5 mg. De maximale dagelijkse dosis Rosuvastatin Sandoz moet zodanig worden aangepast dat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis Rosuvastatin Sandoz van 40 mg, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel. Bijvoorbeeld een dosis Rosuvastatin Sandoz van 20 mg met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een dosis Rosuvastatin Sandoz van 10 mg met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige toename). Als wordt vastgesteld dat het geneesmiddel de AUC van rosuvastatine minder dan 2-voudig verhoogt, hoeft de startdosis niet te worden verlaagd, maar is voorzichtigheid geboden als de Rosuvastatin Sandoz dosis boven 20 mg wordt verhoogd.

Tabel 1. Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; op volgorde van afnemende verandering) uit gepubliceerde klinische studies		
2-voudige of meer dan 2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisregime van interagerend geneesmiddel	Dosisregime van rosuvastatine	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilapevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg BID tot 200 mg BID, 6 maanden	10 mg OD, 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dagen	5 mg enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	3,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagen	20 mg OD, 7 dagen	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg enkelvoudige dosis	2-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	80 mg enkelvoudige dosis	1,9-voud ↑
Minder dan 2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagen	10 mg OD, 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	**1,4-voud ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagen	10 mg OD, 14 dagen	**1,2-voud ↑
Afname van de AUC van rosuvastatine		
Erythromycine 500 mg QID, 7 dagen	80 mg enkelvoudige	20% ↓

	dosis	
Baicaline 50 mg TID, 14 dagen	20 mg enkelvoudige dosis	47% ↓
<p>*Data weergegeven als x-voudige verandering representeert een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeert het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine. Een toename is weergegeven als “↑” en een afname is weergegeven als “↓”. **Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende rosuvastatine doseringen, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven AUC = area onder de curve; OD = eenmaal daags; BID = tweemaal daags; TID = driemaal daags; QID = viermaal daags</p>		

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUC-verhouding van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening:
Aleglitazar 0,3 mg 7-daagse dosering; fenofibraat 67 mg t.d.d. 7-daagse dosering; fluconazol 200 mg d.d. 11-daagse dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg b.d.d. 8-daagse dosering; ketoconazol 200 mg b.d.d. 7-daagse dosering; rifampicine 450 mg d.d. 7-daagse dosering; silymarine 140 mg t.d.d. 5-daagse dosering.

Effect van rosuvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Vitamine-K-antagonisten: Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine-K-antagonisten (bv. warfarine of een andere coumarine anticoagulans) het starten van een behandeling of een dosisverhoging van Rosuvastatin Sandoz leiden tot een stijging van International Normalised Ratio (INR). Staken of verlagen van de dosering van Rosuvastatin Sandoz kan resulteren in een daling van INR. In dergelijke situaties is het wenselijk INR adequaat te volgen.

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26 en 34%. Bij het kiezen van een dosering van een oraal anticonceptivum moet rekening worden gehouden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en HRT gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinische studies is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

Andere geneesmiddelen:

Digoxine: Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen klinisch relevante interactie met digoxine verwacht.

Fusidinezuur: Het risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of het farmacodynamisch is of farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie hebben ontvangen.

Indien een behandeling met fusidinezuur nodig is, dient de behandeling met rosuvastatine te worden gestaakt tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De omvang van interacties bij de pediatrische populatie is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een geschikte anticonceptiemethode toepassen.

Cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA-reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens zwangerschap teniet. Uit dieronderzoek zijn beperkte aanwijzingen voor reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Indien een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

Bij ratten wordt rosuvastatine in de moedermelk uitgescheiden. Bij mensen zijn geen gegevens beschikbaar over uitscheiding in de moedermelk (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van Rosuvastatin Sandoz op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Op basis van de farmacodynamische eigenschappen is het echter onwaarschijnlijk dat Rosuvastatin Sandoz hier een nadelige invloed op heeft. Tijdens het autorijden of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat tijdens de behandeling duizeligheid kan optreden

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen op rosuvastatine zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met rosuvastatine in gecontroleerde klinische studies, stopte met de studie vanwege bijwerkingen.

Getabelleerde lijst met bijwerkingen

In de volgende tabel is het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine weergegeven, gebaseerd op data uit klinische studies en uitgebreide postmarketingervaring. De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt op frequentie en systeem/orgaanklasse.

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op data uit klinische studies en postmarketingervaring

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid			Poly-neuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en</i>					Hoesten Dyspneu

<i>mediastinum-aandoeningen</i>					
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid Buikpijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Verhoogde levertransaminasen	Geelzucht Hepatitis	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Pruritis Huiduitslag Urticaria			Syndroom van Stevens-Johnson Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rhabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spierscheur	Artralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuungemedieerde necrotiserende myopathie
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie				Oedeem
¹ De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glucose $\geq 5,6$ mmol/, BMI >30 kg/m ² , verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).					

Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers lijkt de frequentie van de bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een ‘dipstick test’ waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuiving van urine-eiwit van 'afwezig of sporen' naar '++' of meer is waargenomen bij < 1 % van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3 % van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van 'geen of spoor' tot '+' werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare data uit klinische studies en postmarketingervaring hebben geen causaal verband kunnen vaststellen tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met rosuvastatine en klinische studiedata tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op de skeletspier: Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rhabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg.

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK-waarden is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruiken; de meerderheid van de gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien CK-waarden zijn verhoogd (>5 x ULN), moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever: Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers werd bij een klein aantal patiënten dat rosuvastatine gebruikt een dosisafhankelijke toename van de transaminasen waargenomen. De meerderheid van deze gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij het gebruik van sommige statines:

- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langdurige behandeling) (zie rubriek 4.4)

Het aantal meldingen van rhabdomyolyse, ernstige nierproblemen en ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminasen) zijn hoger bij de 40 mg dosering.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen die gedurende 52 weken rosuvastatine kregen, werden CK-verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen, na lichaamsbeweging of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan bij klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.4). In andere opzichten bleek het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in het geval van overdosering. De patiënt moet in geval van overdosering symptomatisch worden behandeld. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen worden toegepast. Leverfunctie en CK-waarden moeten worden gevolgd. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipid modifying agents, plain, plain, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10A A07

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl co-enzym A in mevalonaat omzet, een voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van cholesterol.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname, zowel als afbraak, van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal deeltjes VLDL en LDL vermindert.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine reduceert een verhoogd LDL-cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden en verhoogt HDL-cholesterol. Het verlaagt eveneens ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie tabel 3). Rosuvastatine verlaagt ook de LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, non HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I ratio's.

Tabel 3 Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb) (gemiddelde gecorrigeerde percentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

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

Binnen 1 week na start van de therapie wordt therapeutisch effect van rosuvastatine verkregen. Binnen 2 weken wordt 90% van het maximale effect bereikt. Binnen 4 weken wordt meestal het maximale effect bereikt en dit blijft daarna gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rosuvastatine is doeltreffend bij volwassenen met hypercholesterolemie, met of zonder hypertriglyceridemie en onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd, en bij patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

Uit gepoolde fase-III-gegevens blijkt dat rosuvastatine bij de meerderheid van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddelde uitgangswaarden van LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) effectief is bij de behandeling naar de streefwaarde, zoals geformuleerd door de European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Ongeveer 80% van de patiënten die werden behandeld met 10 mg, bereikte de EAS-streefwaarde voor LDL-C-spiegels (< 3 mmol/l).

In een grootschalige studie met een opgelegd titratieschema, kregen 435 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie 20 tot 80 mg rosuvastatine. Alle doseringen vertoonden een gunstig effect op zowel de lipidenparameters als op het behalen van de vooraf vastgestelde streefwaarde van de behandeling. LDL-C werd met 53% gereduceerd na een titratie tot een dagelijkse dosering van 40 mg (12 weken behandeling). 33% van de patiënten bereikte de EAS-streefwaarde voor LDL-C-spiegels (<3 mmol/l).

In een open-labelstudie met een opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie doseringen van 20 tot 40 mg rosuvastatine. Bij de totale populatie was de gemiddelde LDL-C-verlaging 22%.

In klinische studies met een beperkt aantal patiënten is aangetoond dat rosuvastatine een bijkomend effect heeft bij het verlagen van triglyceriden wanneer het in combinatie met fenofibraat wordt gebruikt en bij het verhogen van HDL-C-spiegels wanneer het in combinatie met niacine wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie (METEOR) werden 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico op coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham 10 jaars risico < 10%), met een gemiddeld LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), maar met subklinische atherosclerose (bepaald d.m.v. de 'Carotid Intima Media Thickness' (CIMT)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo gedurende twee jaar. Rosuvastatine vertraagde de progressie van de maximale CIMT van de 12 plaatsen van de halsslagader significant in vergelijking met placebo met -0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196, -0,0093; p< 0,0001]. De wijziging ten opzichte van baseline was -0,0014 mm/jaar (-0,12%/jaar (niet-significant)) voor rosuvastatine in vergelijking met een progressie van +0,0131 mm/jaar (1,12%/jaar (p<0,0001)) voor placebo. Een directe correlatie tussen CIMT-afname en reductie van het risico op cardiovasculaire aandoeningen is nog niet aangetoond. De studiepopulatie in METEOR bestond uit patiënten met een laag risico op coronaire hartziekte en is niet representatief voor de populatie voor wie rosuvastatine 40 mg is bedoeld. De 40 mg dosering mag

alleen worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een verhoogd cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

Tijdens de “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin” (JUPITER) studie, werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van ernstige atherosclerotische cardiovasculaire voorvallen beoordeeld bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

Deelnemers aan de studie werden willekeurig toegewezen aan placebo ($n=8901$) of eenmaal daags 20 mg rosuvastatine ($n=8901$) en werden daarna gevolgd voor een gemiddelde tijdsduur van 2 jaar.

De LDL-cholesterolconcentratie werd gereduceerd met 45% ($p<0,001$) in de rosuvastatinegroep ten opzichte van de placebogroep.

In een post-hocanalyse van een hoogrisico subgroep met een baseline Framingham risicoscore $>20\%$ (1.558 patiënten) werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en hartinfarct ($p=0,028$) waargenomen voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen per 1.000 patiënt-jaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,193$). In een post-hocanalyse van een hoogrisico subgroep van patiënten (9.302 patiënten) met een baseline SCORE- $\geq 5\%$ (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven 65 jaar werden opgenomen), werd een significante reductie waargenomen van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en myocardinfect ($p=0,0003$) voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen was 5,1 per 1.000 patiënt-jaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,076$).

In de JUPITER-studie stopte 6,6 % van de met rosuvastatine behandelde patiënten en 6,2% van de met placebo behandelde patiënten met het studiegeneesmiddel als gevolg van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren: myalgie (0,3% rosuvastatine en 0,2% placebo), buikpijn (0,03% rosuvastatine en 0,02% placebo) en uitslag (0,02% rosuvastatine en 0,03% placebo). De meest voorkomende bijwerkingen met een frequentie groter dan of gelijk aan placebo waren urineweginfectie (8,7% rosuvastatine en 8,6% placebo), nasofaryngitis (7,6% rosuvastatine en 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine en 6,9% placebo) en myalgia (7,6% rosuvastatine en 6,6% placebo).

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde, 12 weken durende studie ($n=176$, 97 mannen en 79 vrouwen) gevolgd door een 40 weken durende ($n=173$, 96 mannen en 77 vrouwen) open-label, dosistitratiefase met rosuvastatine ontvingen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten ten minste 1 jaar postmenarche) met familiale hypercholesterolemie dagelijks 5, 10, of 20 mg rosuvastatine of placebo gedurende 12 weken. Aansluitend kreeg iedereen gedurende 40 weken dagelijks rosuvastatine. Bij de aanvang van de studie waren ongeveer 30% van de patiënten in de leeftijd van 10 tot 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in respectievelijk Tanner stadium II, III, IV en V.

Het LDL-C werd gereduceerd met 38,3%, 44,6% en 50,0% bij respectievelijk rosuvastatine 5, 10 en 20 mg in vergelijking met 0,7% bij placebo.

Aan het eind van de 40 weken durende, open-label, titratiefase, met doseringen tot een maximum van 20 mg eenmaal daags, hadden 70 van de 173 patiënten (40,5%) hun LDL-C-streefwaarde kleiner dan 2,8 mmol/l bereikt.

Na een studiedeelname van 52 weken werd geen effect gezien op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling (zie rubriek 4.4). Deze studie ($n=176$) was niet geschikt om een vergelijking te maken van zeldzame bijwerkingen.

Rosuvastatine werd ook bestudeerd in een 2 jaar durende, open-label, titratie-tot-doel studie bij 198 kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar (88 jongens en 110 meisjes, Tanner stadium < II-V). De startdosering was voor alle patiënten 5 mg rosuvastatine, eenmaal daags. Patiënten met een leeftijd van 6 tot 9 jaar (n=64) konden getitreerd worden tot een maximale dosis van 10 mg eenmaal daags en patiënten met een leeftijd van 10 tot 17 jaar (n=134) tot een maximale dosis van 20 mg eenmaal daags.

Na 24 maanden behandelen met rosuvastatine was de gemiddelde procentuele afname (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline -43% (Baseline: 236 mg/dl, maand 24: 133 mg/dl). Voor elke leeftijdsgroep waren de gemiddelde procentuele reducties (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline -43% (Baseline: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), -45% (Baseline: 234 mg/dl, 124 mg/dl) en -35% (Baseline: 241 mg/dl, maand 24: 153 mg/dl) in respectievelijk de leeftijdsgroepen 6 tot <10, 10 tot <14 en 14 tot <18.

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerden eveneens in statistisch significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipide en lipoproteïne variabelen: 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. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden gedurende 2 jaar aan.

Er werd geen effect waargenomen op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling na 24 maanden behandelen (zie rubriek 4.4).

Rosuvastatine werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multi-center, cross-over studie met eenmaal daags 20 mg versus placebo, bij 14 kinderen en adolescenten (leeftijd 6 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. De studie omvatte een actieve, vier weken durende dieet-lead-in fase gedurende dewelke de patiënten werden behandeld met 10 mg rosuvastatine, een cross-over fase bestaande uit een behandelperiode van 6 weken met 20 mg rosuvastatine voorafgegaan of gevolgd door een behandelperiode van 6 weken met placebo, en een 12 weken durende onderhoudsfase gedurende dewelke alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe of een aferese therapie ondergingen, zetten deze behandeling voort tijdens de volledige duur van de studie.

Een statistisch significante ($p=0,005$) afname van LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl of 2,2 mmol/l) is waargenomen na een behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. Statistisch significante afnames van totaal cholesterol (20,1%, $p=0,003$), non HDL-C (22,9%, $p=0,003$) en ApoB (17,1%, $p=0,024$) zijn waargenomen. Afnames van TG, LDL-C/HDL-C, totaal cholesterol/HDL-C, non HDL-C/HDL-C en ApoB/ApoA-1 zijn ook waargenomen na een behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. De afname van LDL-C na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine na een behandeling van zes weken met een placebo, bleef behouden gedurende 12 weken continue therapie.

Eén patiënt had een verdere afname van LDL-C (8,0%), totaal cholesterol (6,7%) en non-HDL-C (7,4%) na 6 weken behandeling met 40 mg na verhoging van de dosis.

Tijdens een langdurige open-label behandeling van 9 van deze patiënten met 20 mg rosuvastatine gedurende maximaal 90 weken, bleef de afname van LDL-C behouden in het bereik van -12,1% tot -21,3%.

Bij de 7 evalueerbare kinderen en adolescenten (leeftijd 8 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie uit de open-label studie met opgelegd titratieschema (zie hierboven), was het percentage reductie van het LDL-C (21,0%), totaal cholesterol (19,2%) en non-HDL-C (21%) ten opzichte van de aanvangswaarde na 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg consistent met wat werd waargenomen in bovenvermelde studie bij kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rosuvastatine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met dementie bij homozygote familiale hypercholesterolemie, primaire gemengde (gecombineerde) dyslipidemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Ongeveer 5 uur na orale toediening treedt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterolsynthese en de klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134l. Rosuvastatine wordt voor ongeveer 90% aan plasma-eiwitten gebonden, met name aan albumine.

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. In vitro metabolismestudies waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor een op cytochroom P450 gebaseerd metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste betrokken iso-enzym. 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetabooliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief kan worden beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA-reductaseremmer activiteit.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de dosering van rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de feces (bestaande uit geabsorbeerd en niet-geabsorbeerd actief bestanddeel); het restant wordt met de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doseringen. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineariteit: Systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig toe met de dosering. Er zijn geen veranderingen in farmacokinetische parameters na herhaalde dagelijkse doseringen.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Er is geen klinisch relevant effect van leeftijd of geslacht op de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen. De blootstelling bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie blijkt gelijkaardig te zijn aan die van volwassen patiënten met dyslipidemie of lager (zie de rubriek 'pediatrische populatie' verderop).

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filippijnse, Vietnamese en Koreaanse) laten farmacokinetische studies ongeveer een 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} zien in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indische patiënten laten een verhoging van ongeveer 1,3-keer zien in de mediane AUC en C_{max} . Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie had milde tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethylmetabooliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CrCl < 30$ ml/min) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N-

desmethyl-metaboliëconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan waren de plasmaconcentraties van rosuvastatine bij steady-state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh-score van 7 of lager. Bij twee patiënten met Child-Pugh-scores van 8 en 9 is echter een toename van de systemische blootstelling waargenomen die ten minste verdubbeld is in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh-scores. Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh-score hoger dan 9.

Genetisch polymorfismen: Dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfismen bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2c.421AA zijn geassocieerd met een grotere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosering rosuvastatine aanbevolen.

Pediatrie patiënten: Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrie patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrie patiënten vergelijkbaar of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar wat betreft dosis en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Specifieke testen naar de effecten op hERG zijn niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet waargenomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen bij dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische doseringen: in studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet bij apen werd in mindere mate een effect op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen als gevolg. Deze effecten werden waargenomen bij voor de moeder toxische doseringen (systemische blootstelling enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletinhoud:

Lactose
Watervrij colloïdaal silicium
Verkiezelde microkristallijne cellulose
Maïzetmeel
Talk
Natriumstearylumaraat

Tabletomhulling:

Hypromellose
Mannitol (E 421)
Macrogol 6000
Talk
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide geel (E 172)
IJzeroxide rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Flessen: 100 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten worden verpakt in OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakkingen of in HDPE-flessen met PP-dop en silicagel droogmiddel en in een kartonnen doos gestopt.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 60, 70, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

Fles: 28, 30, 50, 84, 90, 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rosuvastatin Sandoz 5 mg (blisterverpakking): BE483457

Rosuvastatin Sandoz 5 mg (fles): BE483466

Rosuvastatin Sandoz 10 mg (blisterverpakking): BE483475
Rosuvastatin Sandoz 10 mg (fles): BE483484
Rosuvastatin Sandoz 20 mg (blisterverpakking): BE483502
Rosuvastatin Sandoz 20 mg (fles): BE483520
Rosuvastatin Sandoz 40 mg (blisterverpakking): BE483555
Rosuvastatin Sandoz 40 mg (fles): BE483662

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2015

Datum van laatste verlenging: 12 augustus 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 04/2023

Goedkeuringsdatum: 05/2023