

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

Rosuvastatine Teva 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rosuvastatine Teva 15 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 15 mg rosuvastatine (onder de vorm van calciumrosuvastatine).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 15 mg filmomhulde tablet bevat 143 mg lactose.

Rosuvastatine Teva 30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 30 mg rosuvastatine (als calciumrosuvastatine).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 30 mg filmomhulde tablet bevat 128 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rosuvastatine Teva 15 mg filmomhulde tabletten: ronde, convexe, gele filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "15" en vlak aan de andere kant, diameter: 8 mm

Rosuvastatine Teva 30 mg filmomhulde tabletten: ronde, convexe, gele filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "30" en een breukstreep aan de andere kant, diameter: 8 mm.

Rosuvastatine Teva 30 mg filmomhulde tabletten:

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde (gecombineerde) dyslipidemie (type IIb) als adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende is.

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL aferese) of als zulke behandelingen niet aangewezen zijn.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voordat de behandeling wordt gestart, moet de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet volgen dat moet voortgezet worden tijdens de behandeling. De dosis moet individueel aangepast worden in functie van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt, op basis van de huidige consensusrichtlijnen.

Voor doses die met deze sterkte niet realiseerbaar / uitvoerbaar zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

Rosuvastatine Teva filmomhulde tabletten mogen toegediend worden op om het even welk moment van de dag, met of zonder voedsel.

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering is 5 mg of 10 mg oraal eenmaal per dag bij zowel statine-naïeve patiënten als patiënten die zijn overgeschakeld van een andere HMG-CoA reductaseremmer. Bij de keuze van een startdosering moet men rekening houden met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt en zijn toekomstig cardiovasculair risico, alsook met het potentieel risico op bijwerkingen (zie hieronder). Indien nodig mag er een dosisaanpassing naar het volgende dosisniveau gebeuren na 4 weken (zie rubriek 5.1). In het kader van het toegenomen meldingspercentage van bijwerkingen met de dosis van 40 mg in vergelijking met lagere dosissen (zie rubriek 4.8), dient de maximale dosis van 40 mg alleen te 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 bij wie een regelmatige controle zal uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4). Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

In de studie in verband met de reductie van het risico op cardiovasculaire voorvallen, was de gebruikte dosis 20 mg per dag (zie Rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij pediatrische patiënten mag alleen uitgevoerd worden door specialisten.

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

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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, oraal, eenmaal per dag. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 10 mg zijn niet onderzocht in deze populatie.
- Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal per dag. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht in deze populatie.

De dosistitratie moet uitgevoerd worden in functie van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrische patiënten, zoals aanbevolen door de pediatrische behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet volgen voor aanvang van de behandeling met rosuvastatine; dit dieet moet tijdens de behandeling met rosuvastatine voortgezet worden.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Bij kinderen van 6 tot 17 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen maximale dosis 20 mg eenmaal per dag.

Een startdosering van 5 tot 10 mg eenmaal daags afhankelijk van leeftijd, gewicht en voorafgaand statine gebruik wordt geadviseerd. Titratie tot de maximale dosering van 20 mg eenmaal daags moet uitgevoerd worden op basis van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrische patiënten zoals aanbevolen door de pediatrische behandelingsaanbevelingen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voor initiatie van een behandeling met rosuvastatine; dit dieet dient voortgezet te worden tijdens de behandeling met rosuvastatine.

De ervaring met andere doses dan 20 mg in deze populatie is beperkt.

Doses van 30 mg en van 40 mg tablet zijn niet geschikt voor gebruik bij pediatrische patiënten.

Kinderen onder de 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van rosuvastatine niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. De aanbevolen startdosering is 5 mg bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min). De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is gecontra-indiceerd voor alle doseringen. (Zie rubriek 4.3 en rubriek 5.2).

Dosering bij patiënten met leverfunctiestoornis

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

Ras

Bij Aziatische personen werd een verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2). De aanbevolen startdosering is 5 mg voor patiënten van Aziatische afkomst. De doseringen van 30 en 40 mg zijn 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 van wie bekend is dat ze deze specifieke polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosering van rosuvastatine aanbevolen.

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosering 5 mg (zie rubriek 4.4). De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd voor sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige behandelingen

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OAT1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) is verhoogd wanneer rosuvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van rosuvastatine verhogen als gevolg van interacties met deze transporteiwitten (bijv. 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 overwogen worden en, indien nodig, moet overwogen worden om de behandeling met rosuvastatine tijdelijk te staken. In situaties waarin de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, moeten de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en dosisaanpassingen van Rosuvastatine Teva nauwgezet overwogen worden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan 3-maal de bovengrens van de normale waarden (ULN).
- bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (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 de zwangerschap en de borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Deze factoren omvatten:

- matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyroidie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierstoornissen
- antecedenten van spiertoxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten
- alcoholmisbruik
- situaties waarin 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, opgespoord met een 'dipstick test' en voornamelijk van tubulaire aard, werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen van rosuvastatine, in het bijzonder 40 mg; in de meeste gevallen was ze van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie bleek niet predictief te zijn voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het meldingspercentage van ernstige nierproblemen hoger is bij de 40 mg dosering. Een evaluatie van de nierfunctie moet overwogen worden tijdens de routine follow-up van patiënten die behandeld worden met een dosering van 40 mg.

-

Effecten op de skeletspier

Effecten op de skeletspier bijv. myalgie, myopathie en, zelden, rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en in het bijzonder met doseringen > 20 mg. Zeer zelden zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimib in combinatie met HMG-CoA

reductaseremmers. Een farmacodynamische interactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5) en voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij hun gecombineerd gebruik. Zoals met andere HMG-CoA reductaseremmers is uit post-marketing gebruik gebleken dat het meldingspercentage van rhabdomyolyse geassocieerd met rosuvastatine hoger is bij de 40 mg dosering.

Meting van creatinekinase

Creatinekinase (CK) dient niet gemeten te worden na een zware lichamelijke activiteit of in aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van een CK stijging die de interpretatie van het resultaat kan beïnvloeden. Als de CK spiegels significant gestegen zijn bij de baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), moet binnen de 5-7 dagen een bevestigende test uitgevoerd worden. Als de herhaalde test een baseline CK $> 5 \times \text{ULN}$ bevestigt, mag de behandeling niet gestart worden.

Voor de behandeling

Rosuvastatine moet, zoals andere HMG-CoA reductaseremmers, met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Deze factoren omvatten:

- nierfunctiestoornis
- hypothyroïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierstoornissen
- antecedenten van spiertoxiciteit met een andere HMG-CoA reductaseremmer of fibraat
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarin een stijging van de plasmaspiegels kan optreden (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij dergelijke patiënten moet het risico van de behandeling overwogen worden in relatie tot het mogelijke voordeel en wordt klinische monitoring aanbevolen. Als de CK spiegels significant gestegen zijn bij de baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), mag de behandeling niet gestart worden.

Tijdens de behandeling

De patiënten moeten gevraagd worden om onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkrampen, vooral als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. De CK spiegels moeten bij deze patiënten gemeten worden.

De behandeling moet gestaakt worden als de CK spiegels duidelijk gestegen zijn ($> 5 \times \text{ULN}$) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK spiegels $\leq 5 \times \text{ULN}$). Als de symptomen verdwijnen en de CK spiegels normaliseren, moet de herintroductie van de behandeling met de laagste dosering van rosuvastatine of een andere HMG-CoA reductaseremmer met strikte monitoring overwogen worden. Routine monitoring van CK spiegels bij asymptomatische patiënten is niet aangewezen. Er waren zeer zeldzame meldingen van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na een behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en verhoogde serum creatinekinase spiegels, die aanhouden ondanks de stopzetting van de statinebehandeling.

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 Rosuvastatine Teva moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

In klinische studies waren er geen aanwijzingen van een toegenomen effect op de skeletspieren bij het gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine en een gelijktijdige behandeling. Echter, een toename van de incidentie van myositis en myopathie werd waargenomen bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sommige HMG-CoA reductaseremmers. Daarom wordt de

combinatie van rosuvastatine en gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere veranderingen van de lipidenwaarden door het gecombineerd gebruik van rosuvastatine en fibraten of niacine moet zorgvuldig afgewogen worden tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties. Doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Fusidinezuur

Rosuvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen de 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur als onvermijdelijk wordt beschouwd, dient de behandeling met statinen gedurende de duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn rapporteringen van rhabdomyolyse (waarvan sommige met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur kregen in combinatie met statinen (zie rubriek 4.5). Patiënten moet worden aangeraden onmiddellijk medisch advies te zoeken indien er zich symptomen van spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid voordoen.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur kan de behandeling met statines opnieuw worden opgestart. In uitzonderlijke gevallen, waarin langdurig gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de nood voor gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Teva en fusidinezuur geval per geval te worden overwogen en de behandeling dient onder nauwlettend medisch toezicht te gebeuren.

Rosuvastatine Teva dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening mogelijk wijzend op myopathie of waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (bijvoorbeeld sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) 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 Rosuvastatine Teva en overweeg een alternatieve behandeling.

Heeft de patiënt door het gebruik van Rosuvastatine Teva een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met Rosuvastatine Teva bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

Effecten op de lever

Rosuvastatine Teva, evenals andere HMG-CoA reductaseremmers, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient Rosuvastatine Teva te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Tijdens post-marketing gebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) hoger bij de 40 mg dosis.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatine Teva 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 personen die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. De aandacht dient zowel uit te gaan naar het voordeel van lipidenverlaging door Rosuvastatine Teva bij HIV patiënten die proteaseremmers krijgen, als naar de mogelijk verhoogde rosuvastatine plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij ophoging van de dosering van Rosuvastatine Teva bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de Rosuvastatine Teva dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij het gebruik van sommige statines, in het bijzonder bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De klinische kenmerken kunnen onder andere bestaan uit dyspneu, een niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Wanneer het vermoeden bestaat dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines worden gestopt.

Diabetes Mellitus

Sommige gegevens suggereren dat statines als klasse, de bloedglucose verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de reductie van het vasculair risico met statines en mag bijgevolg geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Patiënten met een verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch opgevolgd worden, conform de nationale richtlijnen.

In de JUPITER studie was de gerapporteerde globale 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 kenmerken van seksuele ontwikkeling, gebaseerd op de Tanner stadia, bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar die rosuvastatine kregen, is beperkt tot een periode van 2 jaar. Na 2 jaar studiedeelname werd geen effect op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.1).

In een klinische studie bij kinderen en adolescenten die gedurende 52 weken rosuvastatine kregen, werden CK verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen na inspanning of verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen in vergelijking met de observaties in klinische studies bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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 voor 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 verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Ciclosporine: Tijdens gelijktijdige behandeling van rosuvastatine en ciclosporine werden gemiddeld 7-maal hogere AUC-waarden van rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie Tabel 1). Rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening had geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine.

Proteaseremmers: Hoewel het precieze mechanisme van interactie niet bekend is, kan het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). Bijvoorbeeld, in een farmacokinetische studie was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een ongeveer drievoudige en zevenvoudige verhoging van respectievelijk de AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan overwogen worden na zorgvuldige afweging van doseringsaanpassingen van rosuvastatine, 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 resulteerde in een 2-voudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4).

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doseringen (> of gelijk aan 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) verhogen het risico op myopathie wanneer ze gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers worden toegediend, mogelijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken indien ze alleen toegediend worden. De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten moeten ook starten met de 5 mg dosering.

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

Antacida: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacida-suspensie die aluminium en magnesium hydroxide bevatte, resulteerde in een daling 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.

Erytromycine: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erytromycine resulteerde in een daling met 20% van de AUC en een daling met 30% van de C_{max} van rosuvastatine. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen zijn door de toename van de darmmotiliteit onder invloed van erytromycine.

Ticagrelor: Ticagrelor kan de renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, waardoor het risico op accumulatie van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot een verminderde nierfunctie, een verhoogde CPK-spiegel en rhabdomyolyse.

Cytochroom P450 iso-enzymen: Resultaten van *in vitro* en *in vivo* studies tonen aan dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor van cytochroom P450 iso-enzymen is. Rosuvastatine is bovendien een zwak substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties als gevolg van cytochroom P450-gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen

rosuvastatine en fluconazol (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook Tabel 1): Wanneer het noodzakelijk is om rosuvastatine gelijktijdig toe te dienen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moet de dosering van rosuvastatine aangepast worden. Start met een eenmaal daagse dosering van 5 mg rosuvastatine als de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is. De maximale dagelijkse dosis van rosuvastatine moet zodanig aangepast worden dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine wellicht niet hoger zal zijn dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine, toegediend zonder interagerende geneesmiddelen, bijv. een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een dosis van 10 mg rosuvastatine 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 Rosuvastatine Teva dosis boven 20 mg wordt verhoogd.

Tabel 1. Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; in volgorde van afnemende omvang) afkomstig van gepubliceerde klinische studies

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg /ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir 400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Teriflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voud ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voud ↑

Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2,0-voud ↑
Febuxostat 120 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑

Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine

Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Eltrombopag 75 mg d.d, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg, d.d., 14 dagen	1,2-voud ↑**

Afname van de AUC van rosuvastatine

Interagerend geneesmiddel Dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Erythromycine 500 mg q.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓

* Data weergegeven als x-voudige verandering representeren een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van rosuvastatine alleen. Data weergegeven als procentuele verandering representeren het procentuele verschil ten opzichte van rosuvastatine alleen. Een toename is weergegeven als "↑", een afname als "↓".

** Verschillende interactiestudies werden uitgevoerd met verschillende doseringen van rosuvastatine; in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.

AUC = area onder de curve; d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d. = driemaal daags; q.d.d. = viermaal daags

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: Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een ander coumarine anticoagulans), het starten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging resulteren in een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Het staken van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverlaging kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk om de INR adequaat op te volgen.

Orale anticonceptiva/ hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum resulteerde in een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26 en 34%. Men moet rekening houden met deze verhoogde plasmaspiegels bij het kiezen van de dosering van een oraal anticonceptivum. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij personen die gelijktijdig rosuvastatine en hormoonsubstitutie therapie gebruiken en bijgevolg kan een gelijkaardig effect niet uitgesloten worden. De combinatie werd echter uitgebreid gebruikt bij vrouwen in klinische studies en werd goed verdragen.

Andere geneesmiddelen:

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

Fusidinezuur : Er zijn geen interactiestudies met rosuvastatine en fusidinezuur uitgevoerd. Het risico van myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch of farmacokinetisch, of beide) is nog niet gekend. Er zijn rapporteringen geweest van rhabdomyolyse (waarvan sommige met fatale afloop) bij patiënten behandeld met deze combinatie.

Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met rosuvastatine gedurende de volledige duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. **Zie ook rubriek 4.4.**

Pediatrische patiënten:

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De omvang van interacties in de pediatrische populatie is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Omdat cholesterol en andere producten van de cholesterol biosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het potentiële risico van de remming van het HMG-CoA reductase op tegen het voordeel van de behandeling tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek heeft beperkte gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit product, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

Bij ratten wordt rosuvastatine uitgescheiden in de moedermelk. Bij de mens zijn er geen gegevens beschikbaar over de 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 rosuvastatine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Echter, gebaseerd op de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat rosuvastatine een invloed heeft op deze vaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en

het bedienen van machines moet er rekening mee gehouden worden dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die waargenomen werden met rosuvastatine, zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische studies werd minder dan 4% van de patiënten behandeld met rosuvastatine teruggetrokken uit de studie omwille van bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel toont het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine, gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uitgebreide post-marketing ervaring. De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC).

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					Hoest Dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid Buikpijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Verhoogde levertransaminasen	Geelzucht Hepatitis	

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Pruritus Rash Urticaria			Stevens-Johnson-Syndroom Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rabdomyolyse, Lupusachtig syndroom, Spierscheuring	Artralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie,
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen</i>	Asthenie				Oedeem

¹ De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers neigt de frequentie van bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, gedetecteerd met een 'dipstick test' en voornamelijk van tubulaire aard, werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rosuvastatine. Verschuivingen in de urine-eiwit-dipstick-testuitslag van "afwezig of sporen" naar "++ of meer" werden 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 lichte toename in de verschuiving van "geen of sporen" tot "+" werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling.

Een analyse van de tot nu toe beschikbare gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring toonde geen causaal verband tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rosuvastatine en uit de gegevens van klinische studies blijkt dat de incidentie hiervan laag is.

Effecten op de skeletspier: Effecten op de skeletspier, bijv. myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, werden gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en in het bijzonder met doseringen > 20 mg.

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK spiegels werd waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruikten; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Als de CK spiegels verhoogd zijn (>5 x ULN), moet de behandeling gestaakt worden (zie rubriek 4.4).

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

De volgende bijwerkingen werden gemeld met sommige statines:

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

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

Pediatrische patiënten:

In een 52 weken durende klinische studie bij kinderen en adolescenten werden CK verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen na inspanning of verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen in vergelijking met de observaties bij volwassenen (zie rubriek 4.4). In andere opzichten was 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 - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in geval van overdosering. In geval van overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en indien nodig moeten ondersteunende maatregelen worden toegepast. De leverfunctie en de CK-spiegels moeten opgevolgd worden. Hemodialyse biedt waarschijnlijk geen voordeel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductaseremmers
ATC-code: C10A A07

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coënzym A omzet in mevalonaat, een precursor van cholesterol. De voornaamste werkingsplaats van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van de cholesterol.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname en de afbraak van LDL. Rosuvastatine remt tevens de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL partikels afneemt.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine verlaagt een verhoogde LDL-cholesterol, totale cholesterol en triglyceriden en verhoogt de HDL-cholesterol. Rosuvastatine 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, totale C/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) (aangepaste gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

Dosis	N	LDL-C	Totale-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 behandeling wordt een therapeutisch effect verkregen en binnen 2 weken wordt 90% van de maximale respons bereikt.

De maximale respons wordt gewoonlijk binnen 4 weken bereikt en blijft daarna gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rosuvastatine is effectief bij volwassenen met hypercholesterolemie, met en zonder hypertriglyceridemie, onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd en in speciale populaties zoals bij patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

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

In een grote studie, met een opgelegd titratieschema, kregen 435 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie doseringen van 20 mg tot 80 mg rosuvastatine. Alle doseringen toonden een gunstig effect op de lipidenparameters en op de behandeling tot de streefwaarden. Na titratie tot een dagelijkse dosering van 40 mg (12 weken behandeling) was de LDL-C met 53% verlaagd. 33% van de patiënten bereikte de EAS streefwaarde voor LDL-C spiegels (<3 mmol/l).

In een open-label studie, met een opgelegd titratieschema, werden 42 patiënten (waarvan 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiale hypercholesterolemie geëvalueerd voor hun respons op rosuvastatine 20 - 40 mg. In de totale populatie was de gemiddelde LDL-C verlaging 22%.

In klinische studies met een beperkt aantal patiënten bleek rosuvastatine een additieve werkzaamheid te hebben in het verlagen van triglyceriden wanneer het werd gebruikt in combinatie met fenofibraat en in het verhogen van de HDL-C spiegels wanneer het werd gebruikt in combinatie met niacine (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 gemiddelde LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), maar met subklinische atherosclerose (gedetecteerd door de carotis intima-media dikte (CIMT)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo gedurende twee jaar. Rosuvastatine vertraagde significant de progressie van de maximale CIMT voor de 12 plaatsen in de arteria carotis in vergelijking met placebo met $-0,0145$ mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was $-0,0014$ mm/jaar ($-0,12\%$ per jaar (niet significant)) voor rosuvastatine in vergelijking met een progressie van $+0,0131$ mm/jaar ($1,12\%$ per jaar ($p < 0,0001$)) voor placebo. Er is nog geen directe correlatie aangetoond tussen de afname van CIMT en de reductie van het risico op cardiovasculaire voorvallen. De studiepopulatie van de METEOR studie bestond uit patiënten met een laag risico op coronaire hartziekte en is niet representatief voor de doelpopulatie van rosuvastatine 40 mg. De 40 mg dosering mag alleen voorgeschreven worden 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 majeure atherosclerotische cardiovasculaire voorvallen geëvalueerd bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

De studiedeelnemers werden gerandomiseerd naar placebo ($n=8901$) of rosuvastatine 20 mg eenmaal daags ($n=8901$) en werden gedurende gemiddeld 2 jaar opgevolgd.

De LDL-cholesterol concentratie was met 45% ($p < 0.001$) verlaagd in de rosuvastatinegroep in vergelijking met de placebogroep.

In een post-hoc analyse van een hoogrisicosubgroep van personen met een baseline Framingham risicoscore $> 20\%$ (1558 patiënten) werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct ($p=0,028$) waargenomen voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen per 1000 patiënt-jaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,193$). In een post-hoc analyse van een hoogrisicosubgroep van patiënten (9302 patiënten in totaal) met een baseline SCORE-risico $\geq 5\%$ (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven 65 jaar werden ingesloten), werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct ($p=0,0003$) waargenomen voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen was 5,1 per 1000 patiënt-jaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,076$).

In de JUPITER-studie stopte 6,6 % van de rosuvastatine-patiënten en 6,2% van de placebo-patiënten de studiemedicatie omwille van een bijwerking. De meest frequent voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling, waren: myalgie (0,3% rosuvastatine en 0,2% placebo), buikpijn (0,03% rosuvastatine en 0,02% placebo) en huiduitslag (0,02% rosuvastatine en 0,03% placebo). De meest frequent 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 myalgie (7,6% rosuvastatine en 6,6% placebo).

Pediatrie patiënten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde, 12 weken durende studie ($n=176$, 97 jongens en 79 meisjes) gevolgd door een 40 weken durende ($n=173$, 96 jongens en 77 meisjes),

open-label, rosuvastatine dosistitratiefase, kregen patiënten van 10 tot 17 jaar (Tanner stadium II-V, meisjes minstens 1 jaar post-menarche) met heterozygote familiale hypercholesterolemie dagelijks rosuvastatine 5, 10 of 20 mg of placebo gedurende 12 weken en daarna kregen ze dagelijks rosuvastatine gedurende 40 weken. Bij inclusie in de studie was ongeveer 30% van de patiënten 10 tot 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40%, en 25% bevond zich in Tanner stadium II, III, IV, en V, respectievelijk.

De LDL-C was 38,3%, 44,6%, en 50,0% verlaagd met rosuvastatine 5, 10 en 20 mg, respectievelijk, in vergelijking met 0,7% met placebo.

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

Na 52 weken studiedeelname werd geen effect op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling waargenomen (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-target studie bij 198 kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie van 6 tot 17 jaar (88 jongens en 110 meisjes, Tanner stadium <II-V). De startdosering voor alle patiënten was 5 mg rosuvastatine eenmaal daags. Patiënten van 6 tot 9 jaar (n=64) konden getitreerd worden tot een maximale dosis van 10 mg eenmaal daags en patiënten van 10 tot 17 jaar (n=134) konden getitreerd worden tot een maximale dosis van 20 mg eenmaal daags.

Na 24 maanden behandeling 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 de verschillende leeftijdsgroepen waren de gemiddelde procentuele afnames (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline -43% (Baseline: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), -45% (Baseline: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), en -35% (Baseline: 241 mg/dl, maand 24: 153 mg/dl) in de leeftijdsgroepen van 6 tot <10 jaar, 10 tot <14 jaar, en 14 tot <18 jaar, respectievelijk.

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerde eveneens in statistisch significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipiden 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 bleven gedurende 2 jaar behouden.

Er werd geen effect waargenomen op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling na 24 maanden behandeling (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 Europese 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 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: De maximale plasmaconcentraties van rosuvastatine worden bereikt ongeveer 5 uur na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterol synthese en klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine bedraagt ongeveer 134 L. Rosuvastatine is voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. In vitro metabolisme studies, die gebruik maakten van humane hepatocyten, wijzen erop dat rosuvastatine een zwak substraat is voor cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. CYP2C9 was het voornaamste betrokken isoenzym, terwijl 2C19, 3A4 en 2D6 in mindere mate betrokken waren. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl en lacton metabolieten. De N-desmethyl metaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief wordt beschouwd. Rosuvastatine is verantwoordelijk voor meer dan 90% van de circulerende HMG-CoA reductaseremmende activiteit.

Eliminatie: Ongeveer 90 % van de dosis rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden in de feces (bestaat uit geabsorbeerd en niet-geabsorbeerd actief bestanddeel) en de rest wordt uitgescheiden in de urine. Ongeveer 5 % wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doseringen. De geometrische gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Zoals 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: De 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 was 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 lijkt vergelijkbaar met of lager dan deze van volwassen patiënten met dyslipidemie (zie de rubriek 'Pediatrie patiënten' hieronder).

Ras: Farmacokinetische studies tonen een ongeveer 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} bij Aziatische personen (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse) in vergelijking met Kaukasiërs; Aziatisch-Indiase personen tonen een ongeveer 1,3-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} . Een populatie farmacokinetische analyse toonde geen klinische relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierfunctiestoornis: In een studie bij personen met verschillende graden van nierfunctiestoornis, had milde tot matige nierfunctiestoornis geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethyl metaboliet. Personen met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) hadden een 3-voudige toename van de plasmaconcentratie en een 9-voudige toename van de concentratie van de N-desmethyl metaboliet in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De steady-state plasmaconcentraties van rosuvastatine bij personen die hemodialyse ondergingen, waren ongeveer 50 % hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverfunctiestoornis: In een studie bij personen met verschillende graden van leverfunctiestoornis waren er geen aanwijzingen van een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij personen met Child-Pugh scores van 7 of lager. Echter, twee personen met Child-Pugh scores van 8 en 9 toonden een toename van de systemische blootstelling van minstens 2-maal in vergelijking met personen met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring bij personen met Child-Pugh scores hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme: Dispositie van HMG-CoA reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfismen bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2c.421AA zijn geassocieerd met een hogere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) in vergelijking met de SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Deze specifieke genotypering is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten waarvan bekend is dat ze deze polymorfismen hebben, wordt een lagere dagelijkse dosering van rosuvastatine aanbevolen.

Pediatrie patiënten

Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (toegediend als tabletten) bij pediatrie patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie van 10 tot 17 jaar of 6 tot 17 jaar (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrie patiënten vergelijkbaar is 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

Niet-klinische 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 werden niet geëvalueerd. Bijwerkingen die niet waargenomen werden in klinische studies, maar die waargenomen werden bij dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische doseringen, waren als volgt: 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, werden in mindere mate effecten op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd testiculaire toxiciteit waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en een verminderde overleving van de jongen, bij matig toxische doseringen, waarbij de systemische blootstelling enkele malen hoger was dan het therapeutische blootstellingsniveau.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Crospovidon (type B)
Hydroxypropylcellulose
Natriumwaterstofcarbonaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Lactosemonohydraat
Hypromellose 6 Cp
Titaandioxide (E 171)
Triacetine
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen:
3 jaar

HDPE-flessen:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen:
Bewaren beneden 30°C.

HDPE-flessen:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC-Aluminium-blisterverpakkingen:
28, 30, 56, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

PVC/PVDC-Aluminium-blisterverpakkingen:
28, 30, 56, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

HDPE fles met een polypropyleenschroefdop met silicagel-droogmiddelcapsule: 30, 100 filmomhulde tabletten

HDPE-fles met een polypropyleen Schroefdop / een kindveilige polypropyleen Schroefdop en een aparte silicagel-droogmiddelcapsule: 30, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

15 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium-blisterverpakking): BE488835
15 mg (PVC/PVDC-Aluminium-blisterverpakking): BE508915
15 mg (fles): BE488844
30 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium-blisterverpakking): BE488853
30 mg (PVC/PVDC-Aluminium-blisterverpakking): BE508924
30 mg (fles): BE488862

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 05-02-2016
Datum van laatste verlenging: 10/08/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de SKP: 07/2023.
Datum van goedkeuring van de SKP: 02/2025.