

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine Viatris 5 mg filmomhulde tabletten.  
Rosuvastatine Viatris 10 mg filmomhulde tabletten.  
Rosuvastatine Viatris 20 mg filmomhulde tabletten.  
Rosuvastatine Viatris 40 mg filmomhulde tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat calciumrosuvastatine, overeenkomend met 5 mg rosuvastatine.  
Elke filmomhulde tablet bevat calciumrosuvastatine, overeenkomend met 10 mg rosuvastatine.  
Elke filmomhulde tablet bevat calciumrosuvastatine, overeenkomend met 20 mg rosuvastatine.  
Elke filmomhulde tablet bevat calciumrosuvastatine, overeenkomend met 40 mg rosuvastatine.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Lactosemonohydraat:

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 12,4 mg lactose.  
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 24,9 mg lactose.  
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 49,8 mg lactose.  
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 99,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

5 mg: een gele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 4,3 mm bedrukt met "M" aan één kant en "RS" aan de andere kant.

10 mg: een roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 5,55 mm bedrukt met "M" aan één kant en "RS1" aan de andere kant.

20 mg: een roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 7,14 mm bedrukt met "M" aan één kant en "RS2" aan de andere kant.

40 mg: een roze, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met afmeting van 11,5 x 7 mm bedrukt met "M" aan één kant en "RS4" aan de andere kant.

## 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 dyslipidemie (type IIb) als adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en

andere niet-farmacologische behandelingen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

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

### **Preventie van cardiovasculaire incidenten**

Preventie van belangrijke cardiovasculaire incidenten bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een groot risico lopen op een eerste cardiovasculair incident (zie rubriek 5.1), als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Alvorens de behandeling te starten dient de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen dat tijdens de behandeling dient te worden voortgezet. De dosering dient individueel te worden bepaald afhankelijk van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt met gebruikmaking van de vigerende consensus richtlijnen.

Rosuvastatine Viatris kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

### **Behandeling van hypercholesterolemie**

De aanbevolen startdosering is voor zowel statine naïeve patiënten als patiënten die geswitcht worden van een andere HMG-CoA reductaseremmer éénmaal daags 5 of 10 mg oraal. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt als met het toekomstig cardiovasculaire risico en met het potentiële risico van bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig kan na 4 weken de dosering worden verdubbeld (zie rubriek 5.1). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de 40 mg dosering vergeleken met de lagere doseringen (zie rubriek 4.8), dient de maximale dosering 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 die regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

### **Preventie van cardiovasculaire aandoeningen**

Tijdens de cardiovasculaire risicoreductie studie, was de gebruikte dosis 20 mg per dag (zie rubriek 5.1).

### **Pediatrische populatie**

Het gebruik in pediatrie mag uitsluitend door specialisten gebeuren.

## **Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tannerschaal <II-V)**

### **Heterozygote familiale hypercholesterolemie**

Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke startdosis 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 doses hoger dan 10 mg werden bij deze populatie niet vastgesteld.
- Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie, is het gebruikelijke dosisbereik 5-20 mg oraal eenmaal per dag. De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 20 mg werden bij deze populatie niet vastgesteld.

Titratie moet gebeuren volgens de individuele respons en tolerantie van de pediatrische patiënten, zoals geadviseerd in de aanbevelingen voor pediatrische behandeling (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten moeten op een standaard cholesterolverlagend dieet gezet worden voor de initiatie van een behandeling met rosuvastatine; dit dieet moet voortgezet worden tijdens de behandeling met rosuvastatine.

### **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.

De 40 mg tablet is niet geschikt voor gebruik bij pediatrische patiënten.

### **Kinderen jonger dan 6 jaar**

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Om deze reden wordt Rosuvastatine Viatrix niet geadviseerd voor het gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar.

### **Gebruik door 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 nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. 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 gecontraïndiceerd. Het gebruik van Rosuvastatine Viatrix bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontraïndiceerd voor alle doseringen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

### **Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie**

Er is geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh score van 7 of lager. 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 dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Rosuvastatine Viatrix is gecontraïndiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

### **Ras**

Bij Aziatische patiënten is verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosering is 5 mg bij patiënten van Aziatische afkomst. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij deze patiënten.

### **Genetische polymorfismen**

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

### **Dosering voor 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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

### **Gelijktijdige therapieën**

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bv. OATP1B1 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 dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen en, indien nodig, dient te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met rosuvastatine. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de rosuvastatine dosering nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

## **4.3 Contra-indicaties**

### **Rosuvastatine Viatris is gecontraïndiceerd:**

- 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 serumtransaminases en elke verhoging van serumtransaminases hoger dan 3-maal 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 tegelijk ciclosporine gebruiken.
- Gedurende zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

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

- Matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Persoonlijke of familie anamnese van erfelijke spierziekten.
- Musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten in de anamnese.
- 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 deze van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Het aantal meldingen van ernstige nieraandoeningen tijdens post-marketing gebruik is hoger bij de 40 mg dosis. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routine controle 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 en in het bijzonder met doseringen > 20 mg. Zeer zelden werden gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA reductase inhibitoren. Een farmacodynamische interactie kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.5) en men dient de combinatie met voorzichtigheid te gebruiken. Zoals met andere HMG-CoA reductase inhibitoren is het aantal meldingen van rhabdomyolyse, geassocieerd met rosuvastatine, tijdens post-marketing gebruik hoger bij de 40 mg dosis.

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

##### Creatininekinasemetingen

Creatininekinase (CK) dient niet te 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 kunnen beïnvloeden. Als de uitgangswaarde (waarde bij het starten van de behandeling) van de CK spiegels significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) dient een bevestigende test binnen 5-7 dagen te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

##### Voor de behandeling

Rosuvastatine, evenals andere HMG-CoA reductaseremmers, dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- Nierinsufficiëntie.
- Hypothyroïdie.
- Persoonlijke of familie anamnese van erfelijke spierziekten.
- Musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten in de anamnese.
- 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 dient het risico van de behandeling overwogen te worden in relatie tot het voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK spiegels significant zijn toegenomen (>5 x ULN) dient de behandeling niet te worden gestart.

### **Tijdens de behandeling**

Patiënten dient te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. De CK spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK spiegels duidelijk zijn verhoogd ( $> 5$  x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK spiegels  $\leq 5$  x ULN zijn) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK spiegels weer normaliseren, dan dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Rosuvastatine Viatris of van een alternatieve HMG-CoA reductaseremmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinase spiegels, welke ondanks het discontinueren 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 gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Rosuvastatine Viatris met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Rosuvastatine Viatris en fibraten of nicotinezuur dient zorgvuldig te worden overwogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine Viatris mag niet samen met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met het statine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet het advies krijgen om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij/zij symptomen ervaart van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid. De behandeling met het statine mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Viatris en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder strikte medische supervisie worden overwogen.

Rosuvastatine Viatris 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. 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 Viatris en overweeg een alternatieve behandeling.

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

### **Effecten op de lever**

Rosuvastatine Viatris, 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 Viatris 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 hypothyroidie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatine Viatris 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 bij HIV patiënten die proteaseremmers krijgen, alsmede naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij ophoging van de dosering van rosuvastatine bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de rosuvastatine dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

### **Interstitiële longziekte**

Er werden uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte gerapporteerd met sommige statines, in het bijzonder bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De waargenomen kenmerken die voorkomen kunnen inhouden: dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene toestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient de behandeling met statines te worden gestaakt.

### **Diabetes Mellitus**

Er zijn wetenschappelijke gegevens beschikbaar die er op duiden dat statines (als klasse), het bloedglucose verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een niveau van hyperglycemie worden bereikt waarbij een

formele diabetesbehandeling toepasselijk is. Dit risico weegt echter niet op tegen de vasculaire risicoreductie van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de statinebehandeling. Patiënten met een verhoogd risico (glucose nuchter van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch te worden opgevolgd, conform de nationale richtlijnen.

In de JUPITER studie was de gerapporteerde totale 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 populatie**

De evaluatie van de lineaire groei (lengte), het gewicht, de BMI (body mass index) en de secundaire kenmerken van seksuele maturiteit volgens Tannerstadia bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar die rosuvastatine nemen, is beperkt tot een periode van twee jaar. Na een twee jaar durende studiedeelname werd geen effect op de groei, het gewicht, de BMI of de seksuele maturiteit bespeurd (zie rubriek 5.1).

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

### **Hulpstoffen**

Rosuvastatine Viatris filmomhulde tabletten bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine

#### *Transporteiwit remmers*

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 rosuvastatine plasmaconcentratie 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 7-maal hogere plasmaconcentraties rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie Tabel 1). Rosuvastatine Viatris is gecontraïndiceerd 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 het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). In een farmacokinetische studie bijvoorbeeld 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 verhoging van de rosuvastatine AUC en C<sub>max</sub> met respectievelijk ongeveer driemaal en zevenmaal. Het gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen nadat zorgvuldig werd nagegaan of aanpassingen van de doseringen

rosuvastatine noodzakelijk zijn op basis van de te verwachten blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

#### *Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende producten*

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een 2-voudige 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 een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doseringen van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, vermoedelijk omdat zij, wanneer zij alleen worden gegeven, myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te 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 personen met hypercholesterolemie (Tabel 1). Een farmacodynamische interactie in termen van bijwerkingen tussen rosuvastatine en ezetimibe kan evenwel niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

#### *Antacida*

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacida-suspensie die aluminium en magnesium hydroxide bevat, 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  $AUC_{(0-t)}$  met 20% en een daling van  $C_{max}$  met 30% van rosuvastatine. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erythromycine.

#### *Cytochroom P450 iso-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 (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4), of ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

#### *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 rosuvastatine en ticagrelor in een aantal gevallen geleid tot vermindering van de nierfunctie, een verhoogde CK spiegel en rhabdomyolyse.

#### **Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook Tabel 1):**

Wanneer het noodzakelijk is om Rosuvastatine Viatris gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de Rosuvastatine Viatris dosering te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering Rosuvastatine Viatris van 5 mg. De maximale dagelijkse dosis Rosuvastatine Viatris dient dusdanig te worden aangepast zodat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg Rosuvastatine Viatris, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel, zoals

bijvoorbeeld een 20 mg dosis Rosuvastatine Viatris met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg dosis Rosuvastatine Viatris 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 Viatris 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**

<b>Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine</b>		
<b>Interagerend geneesmiddel Dosisregime</b>	<b>Rosuvastatine dosisregime</b>	<b>Verandering van rosuvastatine AUC*</b>
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 □
Roxadustat 200 mg q.o.d.	10 mg, enkele dosis	2,9-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, b.d.d.	20 mg, enkele dosis	2,0-voud □
Febuxostat 120 mg, d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voud □
Tafamidis 61 mg b.d.d. op dag 1 & 2, gevolgd door d.d. op dag 3 tot 9	10 mg, enkele dosis	2,0-voud □
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud □
<b>Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine</b>		
<b>Interagerend geneesmiddel dosisregime</b>	<b>Rosuvastatine dosisregime</b>	<b>Verandering van rosuvastatine AUC*</b>
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 □ **
<b>Afname van de AUC van rosuvastatine</b>		
<b>Interagerend geneesmiddel dosisregime</b>	<b>Rosuvastatine dosisregime</b>	<b>Verandering van rosuvastatine AUC*</b>
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 alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeren 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, 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*

Evenals met andere HMG-CoA reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonisten (bv. warfarine of een ander coumarine-anticoagulans) het starten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de "International Normalised Ratio" (INR). Staken of verlagen van de dosering van rosuvastatine kan resulteren in een daling van de INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR adequaat op te volgen.

##### *Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutietherapie (HST)*

Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Viatrix en een oraal anticonceptivum leidde tot een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26 % en 34 %. Men dient bij het kiezen van een dosering van een oraal anticonceptivum rekening te houden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en HST gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinisch onderzoek is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

#### Overige medicatie

##### *Digoxine*

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

##### *Fusidinezuur*

Er zijn geen interactiestudies met rosuvastatine en fusidinezuur uitgevoerd.

Het risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse kan toegenomen zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van die interactie (of die farmacodynamisch, farmacokinetisch is of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Als een behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met rosuvastatine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen. De omvang van interacties bij pediatrische patiënten is onbekend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Rosuvastatine Viatrix is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

### Zwangerschap

Cholesterol en andere producten van de cholesterolbiosynthese 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. Dierexperimentele studies verschaffen beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit product, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

### Lactatie

Beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten geven aan dat rosuvastatine aanwezig is in de moedermelk. Rosuvastatine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Vanwege het werkingsmechanisme van Rosuvastatine Viatris bestaat er een potentieel risico op bijwerkingen bij de zuigeling. Rosuvastatine Viatris is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid bekend na gebruik van rosuvastatine.

## **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 deze vaardigheden beïnvloedt. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men rekening te houden met duizeligheid die tijdens de behandeling kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen met rosuvastatine zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met rosuvastatine in gecontroleerd klinisch onderzoek, stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen.

### Bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel is het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine weergegeven, gebaseerd op data uit klinische studies en uitgebreide post-marketing ervaring. De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt op frequentie en systeemorgaanklasse (SOK).

De frequenties aan bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Thrombocytopenie		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psychische aandoeningen</i>					Depressie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn, Duizeligheid			Polyneuropathie, Geheugenverlies	Perifere neuropathie,

Samenvatting van de productkenmerken

					Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries), myasthenia gravis
<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen</i>					Hoest Dyspneu
<i>Maag-darmstelsel-aandoeningen</i>	Obstipatie, Misselijkheid, Abdominale pijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht, Hepatitis	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Pruritus, Huiduitslag, Urticaria			Stevens-Johnson syndroom, Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bind-weefsel-aandoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis), Rhabdomyolyse, Lupusachtig syndroom, Spierscheur	Arthralgie	Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie, Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</i>	Asthenie				Oedeem

<sup>1</sup> De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter glucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Net zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers lijkt de frequentie van 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 de urine-eiwit dipstick-testuitslag 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 “afwezig 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. De herziening van gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring tot op heden, heeft geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte.

Hematurie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rosuvastatine. Klinische studies tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

**Effecten op de skeletspier:** Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (met inbegrip van myositis) en zelden rhabdomyolyse met en zonder acuut

nierfalen zijn waargenomen 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 is bij patiënten die rosuvastatine gebruiken waargenomen; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien de CK spiegels zijn verhoogd (> 5xULN), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

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

Volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines: seksuele disfunctie.

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder bij een langetermijn behandeling (zie rubriek 4.4).

Het aantal meldingen van rhabdomyolyse, ernstige nieraandoeningen en ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) is hoger bij de 40 mg dosis.

#### Pediatrische patiënten

In een 52 weken durende klinische studie werden verhogingen van de creatinine kinase > 10xULN en spiersymptomen na inspanning of na verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.4). Overigens was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine gelijkaardig bij kinderen en adolescenten in vergelijking met 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:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering is er geen specifieke behandeling. De patiënt moet in geval van overdosering symptomatisch worden behandeld. Indien nodig moeten ondersteunende maatregelen worden toegepast. De leverfunctie en de CK-spiegels dienen te worden gevolgd. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, 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-methylglutaryl coenzym A in mevalonzuur 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 VLDL en LDL deeltjes verminderen.

#### 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 Viatris verlaagt ook de LDL-C/HDL-C, Totaal C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoAI ratio's.

**Tabel 3. Dosis respons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb) (gecorrigeerde gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van de beginwaarde)**

Dosering	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 therapie wordt een therapeutisch effect van Rosuvastatine Viatris behaald. Binnen 2 weken wordt 90% van het maximale effect bereikt. Binnen 4 weken wordt meestal het maximale effect bereikt en blijft daarna gehandhaafd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rosuvastatine is effectief bij volwassenen met hypercholesterolemie eventueel gecombineerd met hypertriglyceridemie. Dit is onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd. Rosuvastatine is ook effectief bij patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

Uit gepoolde fase III gegevens blijkt dat bij de meerderheid van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddelde uitgangswaarden van LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) rosuvastatine 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 grote studie, met 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 van te voren vastgestelde streefwaarde van de behandeling. LDL-C werd met 53% gereduceerd na een

titratie tot een dagelijkse dosering van 40 mg (12 weken behandeling). Drieëndertig procent (33%) van de patiënten bereikte de EAS streefwaarde voor LDL-C spiegels (<3 mmol/l).

In een open-labelstudie, met opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten (waarvan 8 pediatrische 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 onderzoeken met een beperkt aantal patiënten is aangetoond dat rosuvastatine een additioneel effect heeft bij het verlagen van triglyceriden wanneer het in combinatie met fenofibraat wordt gebruikt en een additioneel effect heeft bij het verhogen van HDL-C spiegels wanneer het in combinatie met nicotinezuur wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multi-centrische, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie (METEOR) werden 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico voor coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham risico <10% over 10 jaar), met een gemiddelde LDL-C waarde van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), maar met een subklinische atherosclerose (gedetecteerd aan de hand van de intima media-dikte van de carotiden (CIMT)), gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine of placebo éénmaal per dag gedurende 2 jaar. Rosuvastatine vertraagde op significante wijze de progressiesnelheid van de maximale CIMT voor de 12 plaatsen op de carotide-aders in vergelijking met placebo met  $-0,0145$  mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval  $-0,0196$ ,  $-0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ]. De verandering ten opzichte van de basiswaarde bedroeg  $-0,0014$  mm/jaar ( $-0,12\%$ /jaar (niet significant) onder rosuvastatine in vergelijking met een progressie van  $+0,0131$  mm/jaar ( $1,12\%$ /jaar ( $p < 0,0001$ )) onder placebo. Er werd nog geen directe correlatie tussen een afname in CIMT en een reductie van het risico van cardiovasculaire voorvallen aangetoond. De populatie die werd bestudeerd in de METEOR studie heeft een laag risico voor coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor een behandeling met rosuvastatine 40 mg. De 40 mg dosis mag enkel worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

In de JUPITER studie ("Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin"), werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van majeure atherosclerotische cardiovasculaire incidenten bestudeerd bij 17802 mannen ( $\geq 50$  jaar) en vrouwen ( $\geq 60$  jaar).

De deelnemers aan de studie werden gerandomiseerd onder placebo ( $n=8901$ ) of rosuvastatine 20 mg eenmaal per dag ( $n=8901$ ), en ze werden gevolgd over een gemiddelde periode van 2 jaar.

De concentratie van LDL-cholesterol was met 45 % ( $p < 0,001$ ) verminderd in de rosuvastatine groep, vergeleken met de placebogroep.

In een post-hoc analyse van een hoogrisico subgroep van individuen met een basiswaarde Framingham risicoscore  $> 20$  % (1558 personen), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident of myocard infarct ( $p=0,028$ ) onder rosuvastatine versus placebo. De absolute risicoreductie, uitgedrukt in aantal voorvallen per 1000 patiëntjaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisico groep ( $p=0,193$ ). In een post-hoc analyse van een hoogrisico subgroep van individuen (9302 personen) met een basiswaarde SCORE risico  $\geq 5$  % (geëxtrapoleerd om individuen ouder dan 65 jaar te includeren), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident en myocard infarct ( $p=0,0003$ ) onder rosuvastatine versus placebo. De absolute risicoreductie uitgedrukt in aantal voorvallen per 1000 patiëntjaren was 5,1. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisico groep ( $p=0,076$ ).

In de JUPITER studie stopten 6,6 % van de patiënten onder rosuvastatine en 6,2 % onder placebo het gebruik van de studiemedicatie tengevolge van een bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen en die tot het stopzetten van de behandeling leidden waren: myalgie (0,3 % rosuvastatine, 0,2 % placebo), abdominale pijn (0,03 % rosuvastatine, 0,02 % placebo), en huiduitslag (0,02 % rosuvastatine, 0,03 % placebo). De vaakst voorkomende bijwerkingen in een ratio groter dan of gelijk aan placebo waren: urineweginfectie (8,7 % rosuvastatine, 8,6 % placebo), nasofaryngitis (7,6 % rosuvastatine, 7,2 % placebo), rugpijn (7,6 % rosuvastatine, 6,9 % placebo) en myalgie (7,6 % rosuvastatine, 6,6 % placebo).

#### Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multi-centrische, placebo-gecontroleerde, 12 weken durende studie (n=176, 97 mannen en 79 vrouwen) gevolgd door een 40 weken (n=173, 96 mannen en 77 vrouwen), openlabel, rosuvastatine dosis-titratie fase, kregen patiënten van 10 tot 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwen ten minste 1 jaar post menarche) met een heterozygote familiale hypercholesterolemie dagelijks gedurende 12 weken 5, 10 of 20 mg rosuvastatine of placebo, en daarna kreeg iedereen dagelijks rosuvastatine gedurende 40 weken. Bij het begin van de studie waren ongeveer 30 % van de patiënten 10 tot 13 jaar oud en ongeveer 17 %, 18 %, 40 % en 25 % waren resp. in de Tanner stadium II, III, IV en V.

De LDL-cholesterol was met 38,3 %, 44,6 % en 50,0 % gedaald onder resp. 5, 10 en 20 mg rosuvastatine, in vergelijking met 0,7 % onder placebo.

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

Na 52 weken studie, was er geen effect op de groei, het gewicht, de BMI of de seksuele maturiteit gedetecteerd (zie rubriek 4.4). Deze studie (n=176) was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

Rosuvastatine werd ook onderzocht in een open-label studie van 2 jaar met titratie tot de streefwaarde bij 198 kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie tussen 6 en 17 jaar oud (88 jongens en 110 meisjes, Tannerstadium <II-V). De startdosering voor alle patiënten was 5 mg rosuvastatine eenmaal per dag. Bij patiënten tussen 6 en 9 jaar oud (n=64) mocht de dosis worden opgevoerd tot maximaal 10 mg eenmaal per dag en bij patiënten tussen 10 en 17 jaar oud (n=134) tot maximaal 20 mg eenmaal per dag.

Na 24 maanden behandeling met rosuvastatine was de LDL-C-waarde volgens de methode van de kleinste kwadraten met gemiddeld 43% gedaald ten opzichte van de beginwaarde (beginwaarde: 236 mg/dl, maand 24: 133 mg/dl). In de leeftijdsgroepen 6 tot <10, 10 tot <14, en 14 tot <18 jaar, bedroeg de daling van de LDL-C-waarde volgens de methode van de kleinste kwadraten respectievelijk 43% (beginwaarde: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), 45% (beginwaarde: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), en 35% (beginwaarde: 241 mg/dl, maand 24: 153 mg/dL).

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg verlaagden ook statistisch significant de gemiddelde concentraties van de volgende secundaire lipiden- en lipoproteïneparameters ten opzichte van de beginwaarde: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB en ApoB/ApoA-1. Het ging telkens om een verbetering van de lipidenwaarden, die gedurende 2 jaar behouden bleven.

Er werden na 24 maanden behandeling geen effecten gezien op de groei, het gewicht, de BMI of de seksuele rijping (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. Bij één patiënt werd een verdere daling waargenomen van LDL-C (8,0%), totaal C (6,7%) en non-HDL-C (7,4%) na 6 weken behandeling met 40 mg na dosisverhoging.

Gedurende een uitgebreide open-label behandeling bij 9 van deze patiënten met 20 mg rosuvastatine tot maximaal 90 weken, werd de LDL-C afname gehandhaafd 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 titratie-schema (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 pediatrie patiënten voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, primaire gemengde (gecombineerde) dyslipidemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Ongeveer 5 uur na inname 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 cholesterol synthese en de klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. 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* metabolisme studies, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor cytochroom P450 gemedieerd 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-desmethylmetaboliet 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 rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de faeces (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 %). Evenals 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 de 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 of lager te zijn aan die van volwassen patiënten met dyslipidemie (zie verder "Pediatrische populatie").

#### *Ras*

Farmacokinetische studies tonen een ongeveer tweevoudige toename in gemiddelde AUC en  $C_{max}$  bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filippijnse, Vietnamese en Koreaanse patiënten) in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indische patiënten vertonen ongeveer een 1,3-voudige toename in gemiddelde AUC en  $C_{max}$ . Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

In klinisch onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is er geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh scores van 7 of lager. Echter bij twee patiënten met Child-Pugh scores van 8 en

9 is een toename van de systemische blootstelling waargenomen die tenminste verdubbeld is in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring bij patiënten met Child-Pugh scores hoger dan 9.

#### *Genetische polymorfismen*

Dispositie van HMG-CoA reductase remmers, 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 polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA is geassocieerd met een grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten waarvan bekend is dat zij deze polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering rosuvastatine aanbevolen.

#### *Pediatrische patiënten*

Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (onder de vorm van tabletten) bij pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie van 10-17 of van 6-17 jaar oud (214 patiënten in het totaal) hebben aangetoond dat de blootstelling van pediatrische patiënten vergelijkbaar met, of lager blijkt te zijn dan de blootstelling van volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar wat dosis en tijd betreft gedurende 2 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel laten geen speciaal risico voor de mens zien. Specifieke testen naar de effecten op hERG werden niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen in dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische dosering: 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 bovendien 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 bij een systemische blootstelling welke enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau lag.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Crospovidon  
Magnesiumoxide  
Magnesiumstearaat  
Rood ijzeroxide (E172)

#### Filmomhulling

5 mg tablet:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Triacetine  
Geel ijzeroxide (E172)

10 mg, 20 mg of 40 mg tablet:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Triacetine  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakkingen: 2 jaar.

HDPE-flesverpakkingen: 2 jaar. Na opening gebruiken binnen 3 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polyamide/aluminium/LDPE-droogmiddel - HDPE en folieblisterverpakking van aluminium  
OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters  
PVC/Aclar-aluminium blisters  
Verpakkingsgrootten van 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met polypropyleen schroefdop met een droogmiddel.  
Verpakkingsgrootten van 28, 30, 56, 60, 84 en 90 filmomhulde tabletten.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rosuvastatine Viatris 5 mg filmomhulde tabletten:

BE440815 (Polyamide/aluminium/LDPE-droogmiddel - HDPE en folieblisterverpakking van aluminium)

BE440824 (HDPE-fles)

BE509235 (OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters)

BE509244 (PVC/Aclar-aluminium blisters)

Rosuvastatine Viatris 10 mg filmomhulde tabletten:

BE440833 (Polyamide/aluminium/LDPE-droogmiddel - HDPE en folieblisterverpakking van aluminium )

BE440842 (HDPE-fles)

BE509253 (OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters)

BE509262 (PVC/Aclar-aluminium blisters)

Rosuvastatine Viatris 20 mg filmomhulde tabletten:

BE440851 (Polyamide/aluminium/LDPE-droogmiddel - HDPE en folieblisterverpakking van aluminium )

BE440867 (HDPE-fles)

BE509271 (OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters)

BE509280 (PVC/Aclar-aluminium blisters)

Rosuvastatine Viatris 40 mg filmomhulde tabletten:

BE440876 (Polyamide/aluminium/LDPE-droogmiddel - HDPE en folieblisterverpakking van aluminium )

BE440885 (HDPE-fles)

BE509297 (OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters)

BE509306 (PVC/Aclar-aluminium blisters)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 19 mars 2025

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2025