

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine EG 5 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine EG 10 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine calcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 41 mg lactosemonohydraat.

10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine calcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 83 mg lactosemonohydraat.

20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine calcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 165 mg lactosemonohydraat.

40 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine calcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 330 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rosuvastatine EG 5 mg zijn witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van 5 mm.

Rosuvastatine EG 10 mg zijn witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van 7 mm.

Rosuvastatine EG 20 mg zijn witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van 9 mm.

Rosuvastatine EG 40 mg zijn witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met een lengte van 16,3 mm en een breedte van 7,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

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

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie, als aanvulling op dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) of als deze behandelingen niet aangewezen zijn.

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 op 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 geldende consensus richtlijnen.

Rosuvastatine EG 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, eenmaal daags 5 of 10 mg oraal. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt als met het toekomstige cardiovasculaire risico en met het potentiële risico op bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig kan de dosis na 4 weken worden verdubbeld (zie rubriek 5.1). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de dosis van 40 mg vergeleken met de lagere doses (zie rubriek 4.8), dient de maximale dosis van 40 mg alleen overwogen te worden 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 worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Wanneer met de dosis van 40 mg wordt begonnen, wordt controle door een specialist aangeraden.

Preventie van cardiovasculaire incidenten

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

Pediatrische patiënten

Gebruik door kinderen dient uitsluitend door specialisten te worden begeleid.

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

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 worden gezet voordat de behandeling met rosuvastatine wordt opgestart; dit dieet moet tijdens de behandeling met rosuvastatine worden voortgezet.

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 is niet onderzocht. Om deze reden wordt niet aangeraden rosuvastatine te gebruiken bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosis van 5 mg aanbevolen. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd voor alle doses (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 is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is een verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Derhalve is de aanbevolen startdosis bij Aziatische patiënten 5 mg. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Genetische polymorfie

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

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

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

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

Gelijktijdige therapie

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 plasmaconcentratie 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 waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een

gelijktijdige behandeling en aanpassing van de dosis rosuvastatine nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende 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 de zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

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

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familie anamnese van erfelijke spieraandoeningen
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten in de anamnese
- 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, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick-test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doses rosuvastatine, met name de dosis van 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 dosis van 40 mg. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routinecontrole van patiënten die behandeld worden met een dosis van 40 mg.

Effecten op de skeletspieren

Effecten op de skeletspieren zoals myalgie, myopathie en zelden rhabdomyolyse zijn gerapporteerd bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doses, en in het bijzonder met doses groter dan 20 mg. Zeer zelden werden gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA reductaseremmers. 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 reductaseremmers is het aantal meldingen van rhabdomyolyse, geassocieerd met rosuvastatine, tijdens post-marketing gebruik hoger bij de dosis van 40 mg.

Creatininekinasemeting

Creatininekinase (CK) mag niet gemeten worden na zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausibele alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden kan bemoeilijken. Als de CK-spiegels bij aanvang significant verhoogd zijn (> 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 opgestart.

Vóór 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
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale anamnese van erfelijke spieraandoeningen
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten in de anamnese
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarin een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten dienen de risico's van de behandeling afgewogen te worden tegen de mogelijke voordelen en is klinisch toezicht aanbevolen. Als de CK-spiegels bij aanvang significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), dient de behandeling niet te worden opgestart.

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 verhoogd zijn (> 5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK-spiegels ≤ 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 dosis van rosuvastatine of van een alternatieve HMG-CoA reductaseremmer onder 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 of na een behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinasespiegels, welke ondanks het staken van de statinetherapie aanhouden.

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 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 bij een gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspieren gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide-antibiotica, is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA reductaseremmers. Daarom wordt de combinatie van rosuvastatine met gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere veranderingen van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van rosuvastatine en fibraten of nicotinezuur dient zorgvuldig te worden overwogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine mag niet samen toegediend worden met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie het systemische gebruik van fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er werden gevallen gemeld van rhabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie kregen van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer hij/zij symptomen van zwakte, pijn of gevoeligheid van de spieren ervaart.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de nood aan gelijktijdige toediening van rosuvastatine en fusidinezuur enkel geval per geval en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

Rosuvastatine 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 EG en overweeg een alternatieve behandeling.

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

Effecten op de lever

Rosuvastatine, 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 voor en 3 maanden na het opstarten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient de behandeling met rosuvastatine te worden gestaakt of de dosis te worden verlaagd. Tijdens post-marketing gebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) hoger bij de dosis van 40 mg.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyreoïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met rosuvastatine op 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, als naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij verhoging van de dosis rosuvastatine bij patiënten die met proteaseremmers worden behandeld. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de dosis van rosuvastatine 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). Kenmerken die kunnen voorkomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene toestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien vermoed wordt dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft

ontwikkeld, dient de behandeling met statines te worden gestaakt.

Diabetes mellitus

Enkele gegevens suggereren dat statines als klasse het bloedsuikergehalte verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst, tot een niveau van hyperglykemie kunnen leiden waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch opgevolgd te worden 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 patiënten

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

In een 52 weken durende klinische studie met rosuvastatine bij kinderen en adolescenten werden verhogingen van de creatininekinase > 10 x ULN en spiersymptomen na inspanning of na verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen dan in klinische studies met volwassenen (zie rubriek 4.8).

Lactose-intolerantie

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

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

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

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 (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met ongeveer een driemaal respectievelijk zevenmaal verhoogde AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen nadat zorgvuldig werd nagegaan of aanpassingen van de dosis rosuvastatine noodzakelijk zijn op basis van de te verwachten verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende middelen: 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 doses van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers zijn gegeven, verhogen het risico op myopathie, vermoedelijk omdat zij, wanneer zij alleen worden gegeven, myopathie kunnen veroorzaken. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de dosis van 5 mg.

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 tussen rosuvastatine en ezetimibe, met betrekking tot bijwerkingen, kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Antacida: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacidususpensie die aluminium- en magnesiumhydroxide 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 van rosuvastatine met 20% en een daling van de C_{max} van rosuvastatine met 30%. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erythromycine.

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 enzymen: *In vitro* en *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inducerder van cytochroom P450 iso-enzymen is. Rosuvastatine is bovendien een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties ten gevolge van het door cytochroom P450 gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en ofwel fluconazol (een remmer van CYP 2C9 en CYP 3A4) ofwel ketoconazol (een remmer van CYP 2A6 en CYP 3A4).

Interacties die een aanpassing van de dosis van rosuvastatine vereisen (zie ook Tabel 1): Wanneer rosuvastatine samen met andere geneesmiddelen moet worden toegediend waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de dosis van rosuvastatine te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een dosis van 5 mg rosuvastatine eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine moet zo worden aangepast dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine waarschijnlijk niet hoger zal zijn dan met een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine die zonder interagerende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige verhoging) en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige verhoging).

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 dosis boven 20 mg wordt verhoogd.

Tabel 1. Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; gerangschikt in dalende orde) uit gepubliceerde klinische studies

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in AUC van rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg enkele dosis	7,4-voudige ↑
Ciclosporine 75 mg tweemaal daags tot 200 mg tweemaal daags, 6 maanden	10 mg eenmaal daags, 10 dagen	7,1-voudige ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voudige ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voudige ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags, 8 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	3,1-voudige ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voudige ↑
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-voudige ↑
Teriflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voudige ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voudige ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voudige ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 17 dagen	20 mg eenmaal daags, 7 dagen	2,1-voudige ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voudige ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkelvoudige dosis	2-voudige ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2,0-voudige ↑
Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in AUC van rosuvastatine*
Febuxostat 120 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voudige ↑
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	1,9-voudige ↑
Eltrombopag 75 mg eenmaal daags, 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,6-voudige ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags, 7 dagen	1,5-voudige ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg tweemaal daags, 11 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,4-voudige ↑
Dronedaron 400 mg tweemaal daags	Niet beschikbaar	1,4-voudige ↑
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,4-voudige ↑**
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagen	10 mg, eenmaal daags, 14 dagen	1,2-voudige ↑**
Afname van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in AUC van rosuvastatine*
Erythromycine 500 mg viermaal	80 mg, enkelvoudige dosis	20% ↓

daags, 7 dagen		
Baicalin 50 mg driemaal daags, 14 dagen	20 mg, enkelvoudige dosis	47% ↓

* Gegevens weergegeven als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Gegevens weergegeven als procentuele verandering geven het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine weer. Een toename is weergegeven als '↑' en een afname als '↓'.

** Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende doses 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

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUCverhouding 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.

Effecten 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 opstarten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de “International Normalised Ratio” (INR). Staken of verlagen van de dosis rosuvastatine kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk de INR adequaat op te volgen.

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26% en 34%. Men dient bij het kiezen van een dosis van een oraal anticonceptivum rekening te houden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en hormoonsubstitutie therapie gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. De combinatie werd echter veel toegepast bij vrouwen in klinisch onderzoek en werd goed verdragen.

Andere geneesmiddelen:

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 rabdomyolyse, kan toenemen door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is, of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend, werden gevallen van rabdomyolyse (soms met fatale afloop) gemeld.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, dient de behandeling met rosuvastatine te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

Pediatrische patiënten: Interactiestudies werden 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 borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens de zwangerschap teniet. Dierenproeven verschaffen beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van rosuvastatine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Gebaseerd op de farmacodynamische eigenschappen is het echter 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 gecontroleerde klinische studies, stopte met de studie vanwege bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

<i>Systeem/orgaan-klasse</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>			Overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Oogaandoeninge</i>					Oculaire

<i>n</i>					myasthenie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Hoest Dyspneu
Maagdarmstelsel aandoeningen	Constipatie Misselijkheid Buikpijn		Pancreatitis		Diarree
Lever- en galaandoeningen			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Huiduitslag Urticaria			Stevens-Johnson syndroom Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Myopathie (met inbegrip van myositis) Rhabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spier-scheuring	Artralgie	Pees-aandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen				Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen				Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie				Oedeem

¹ De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose \geq 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis 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 met rosuvastatine werden behandeld. 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' naar '+' werd waargenomen met de dosis 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 met rosuvastatine werden behandeld. Klinische studies tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op de skeletspieren: Effecten op de skeletspieren zoals 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 doses, en in het bijzonder met doses groter dan 20 mg.

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK-spiegels is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruiken. De meerderheid van deze gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien de CK-spiegels verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 die rosuvastatine gebruiken, een dosisafhankelijke toename van de transaminases waargenomen. De meerderheid van deze gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:

Seksuele disfunctie

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrie patiënten: In een 52 weken durende klinische studie werden verhogingen van de creatininekinase $> 10 \times \text{ULN}$ 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 bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij 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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosering. 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: Gewone lipidenwijzigende 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-methyl-glutaryl-co-enzym A omzet in mevalonzuur, 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 en de afbraak, van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten

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

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

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

Binnen 1 week na het opstarten van de therapie wordt een therapeutisch effect bereikt. Binnen 2 weken wordt 90% van het maximale effect bereikt. Het maximale effect wordt meestal binnen 4 weken bereikt en blijft daarna gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rosuvastatine is effectief bij volwassenen met hypercholesterolemie eventueel gecombineerd met hypertriglyceridemie, ongeacht hun ras, geslacht of leeftijd en bij bijzondere populaties zoals 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 vooraf vastgestelde streefwaarde van de behandeling. LDL-C werd met 53% gereduceerd na 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-label studie, met opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten (waarvan 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiale hypercholesterolemie doseringen van 20 tot 40 mg rosuvastatine en werd hun respons geëvalueerd. Bij de totale populatie was de gemiddelde LDL-C verlaging 22%.

In klinisch onderzoek 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 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 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 eenmaal 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 op cardiovasculaire voorvallen aangetoond. De populatie die werd bestudeerd in de METEOR-studie loopt een laag risico op coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor een behandeling met 40 mg rosuvastatine. De dosis van 40 mg mag enkel worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een 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 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

De deelnemers aan de studie werden gerandomiseerd naar placebo ($n=8.901$) of rosuvastatine 20 mg eenmaal per dag ($n=8.901$) en werden opgevolgd gedurende een gemiddelde periode van 2 jaar.

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

In een post-hoc analyse van een hoge-risicosubgroep van proefpersonen met een basiswaarde Framingham risicoscore $> 20\%$ (1.558 personen), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident of myocardinfarct ($p=0,028$) onder rosuvastatine versus placebo. De absolute risicoreductie, uitgedrukt in aantal voorvallen per 1.000 patiëntjaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoge-risicogroep ($p=0,193$). In een post-hoc analyse van een hoogrisico subgroep van proefpersonen (9.302 personen) met een basiswaarde SCORE risico $\geq 5\%$ (geëxtrapoleerd om proefpersonen ouder dan 65 jaar te includeren), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident en myocardinfarct ($p=0,0003$) onder rosuvastatine versus placebo. De absolute risicoreductie uitgedrukt in aantal voorvallen per 1.000 patiëntjaren was 5,1. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoge-risicogroep ($p=0,076$).

In de JUPITER-studie stopte 6,6% van de patiënten onder rosuvastatine en 6,2% onder placebo het gebruik van de studiemedicatie ten gevolge 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), buikpijn (0,03% rosuvastatine, 0,02% placebo) en rash (0,02% rosuvastatine, 0,03% placebo). De vaakst voorkomende bijwerkingen in een percentage 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, multicentrische, placebogecontroleerde, 12 weken durende studie ($n=176$ waarvan 97 mannen en 79 vrouwen) ontvingen patiënten tussen 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten ten minste 1 jaar post-menarche) met heterozygote familiale hypercholesterolemie dagelijks 5, 10, 20 mg rosuvastatine of placebo. Aansluitend kreeg iedereen gedurende 40 weken dagelijks rosuvastatine. Bij de aanvang van de studie waren circa 30% van de patiënten van de leeftijd 10 tot 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in Tanner stadium II, III, IV en V, respectievelijk.

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

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

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

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

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

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerde eveneens in statistisch significant gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipide en lipoproteïne variabelen: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, 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. Een 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 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 pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 5 uur na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine bereikt. 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 in geringe mate (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. *In vitro* metabolismestudies, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste betrokken iso-enzym en 2C19, 3A4 en 2D6 zijn in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetabooliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief kan worden beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA reductaseremmer activiteit.

Eliminatie

Ongeveer 90% van de dosis 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 doses. 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 dosis. Er zijn geen veranderingen in de farmacokinetische parameters na herhaalde dagelijkse doses.

Bijzondere 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 blijkt gelijkaardig te zijn aan die van volwassen vrijwilligers met dyslipidemie of lager (zie verder "Pediatrie patiënten").

Ras: Farmacokinetische studies tonen een ongeveer tweevoudige toename in de mediane AUC en C_{max} bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse patiënten) in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indische patiënten vertonen ongeveer een 1,3-voudige toename in de mediane AUC en C_{max} . Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch

relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie had milde tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentraties van rosuvastatine of de N-desmethylmetabooliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N-desmethylmetaboolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan waren de plasmaconcentraties van rosuvastatine bij steady-state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is 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 ten minste verdubbeld was in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9.

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

Pediatrie patiënten: Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrie patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrie patiënten vergelijkbaar is of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De rosuvastatine blootstelling 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 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

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Povidon K30

Crospovidon type A

Cellulose, in poedervorm

Copovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol
Macrogol (MW 3350)
Titaandioxide (E171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zitten in blisterverpakkingen gemaakt van een gecombineerde oPA-Alu-PVC vormfolie, afgesloten met een aluminiumfolie.

Blisterverpakkingen in verpakkingen met

5 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (eenheidsdoses), 30, 50x1 (eenheidsdoses), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 filmomhulde tabletten

10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (eenheidsdoses), 30, 50x1 (eenheidsdoses), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 filmomhulde tabletten

20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (eenheidsdoses), 30, 50x1 (eenheidsdoses), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 filmomhulde tabletten

40 mg: 28, 28x1 (eenheidsdoses), 30, 50x1 (eenheidsdoses), 90, 98, 100, 154, 196, 252 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Rosuvastatine EG 5 mg: BE469493
Rosuvastatine EG 10 mg: BE469502
Rosuvastatine EG 20 mg: BE469511

Rosuvastatine EG 40 mg: BE469520

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 2015.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2024.