

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg, 10 mg, 20 mg of 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

5 mg: Elke tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 17,43 mg lactosemonohydraat.

10 mg: Elke tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 34,87 mg lactosemonohydraat.

20 mg: Elke tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 69,73 mg lactosemonohydraat.

40 mg: Elke tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 139,47 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Tablet 5 mg:
Rosuvastatine Glenmark zijn rozekleurige, filmomhulde, ronde tabletten van ongeveer 4,50 mm groot, met de opdruk "G" aan de ene zijde en "C" aan de andere zijde van de tablet.

Tablet 10 mg:
Rosuvastatine Glenmark zijn rozekleurige, filmomhulde, ronde tabletten van ongeveer 5,50 mm groot, met de opdruk "G" aan de ene zijde en "D" aan de andere zijde van de tablet.

Tablet 20 mg:
Rosuvastatine Glenmark zijn rozekleurige, filmomhulde, ronde tabletten van ongeveer 7,00 mm groot, met de opdruk "G" aan de ene zijde en "O" aan de andere zijde van de tablet.

Tablet 40 mg:
Rosuvastatine Glenmark zijn rozekleurige, filmomhulde, ovale tabletten van ongeveer 11,6 x 7,0 mm groot, met de opdruk "G 264" aan de ene zijde en "40" aan de andere zijde van de tablet.

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 van 6 jaar of ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij dieet en andere lipideverlagende behandelingen (bijvoorbeeld LDL-afereze) of als zulke behandelingen niet geschikt zijn.

Preventie van cardiovasculaire incidenten

Preventie van ernstige 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 moet worden voortgezet.

Dosering

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

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering is éénmaal daags 5 of 10 mg oraal voor zowel statine-naïeve patiënten als voor patiënten die overgestapt zijn van een andere HMG-CoA-reductaseremmer. 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 de dosering na 4 weken worden aangepast naar het volgende doseringsniveau (zie rubriek 5.1). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen van 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 bij wie een regelmatige controle zal worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Wanneer met de 40 mg-dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Tijdens het cardiovasculaire risicoreductie-onderzoek was de gebruikte dosis 20 mg per dag (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Het gebruik door kinderen wordt alleen geadviseerd na consultatie van de medisch specialist.

Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tanner-schaal < 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 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 doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

De dosering wordt aangepast op geleide van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrie patiënten, overeenkomstig met de pediatrie behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voorafgaand aan de behandeling met rosuvastatine. Het dieet dient tijdens de behandeling met rosuvastatine te worden voortgezet.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Bij kinderen van 6 tot 17 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen maximale dosering eenmaal daags 20 mg.

Een startdosering van eenmaals daags 5 tot 10 mg, afhankelijk van leeftijd, gewicht en eerder gebruik van statines, wordt geadviseerd. Titratie tot de maximale dosering van eenmaal daags 20 mg dient uitgevoerd te worden in overeenstemming met de individuele reactie en tolerantie in pediatrie patiënten, zoals aanbevolen bij de aanbevelingen voor pediatrie patiënten (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen op een standaard cholesterolverlagend dieet geplaatst te worden voor aanvang van de behandeling met rosuvastatine; dit dieet dient voortgezet te worden gedurende de behandeling met rosuvastatine.

De ervaring met doseringen anders dan 20 mg in deze populatie is beperkt.

De 40 mg-tablet is niet geschikt voor gebruik bij pediatrie 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 rosuvastatine niet geadviseerd voor gebruik bij 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 gecontra-indiceerd. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd 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 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 4.4 en 5.2). Derhalve is de aanbevolen startdosering 5 mg bij patiënten van Aziatische afkomst. De 40 mg-dosering is gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Genetisch polymorfisme

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

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

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

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

Gelijktijdige therapieën

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijvoorbeeld OATP1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) wanneer Rosuvastatine Glenmark gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de rosuvastatineplasmaconcentraties kunnen verhogen (bijvoorbeeld ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubriek 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 Glenmark. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatine Glenmark onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de dosering van rosuvastatine nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine Glenmark is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor één 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 gebruiken (zie rubriek 4.5)
- bij patiënten die tegelijk ciclosporine gebruiken
- gedurende de zwangerschap en het geven van borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

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

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familieanamnese met 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

Proteinurie, 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. Proteinurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Het aantal gemelde gevallen van ernstige nierproblemen na post-marketing gebruik is hoger voor de 40-mg dosering. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routinecontrole van patiënten die behandeld worden met een dosering van 40 mg.

Effecten op de skeletspier

Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rhabdomyolyse, zijn gerapporteerd bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en in het bijzonder met doseringen > 20mg. 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 behoedzaam te gebruiken.

Zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het aantal meldingen van rhabdomyolyse, geassocieerd met rosuvastatine, tijdens postmarketing-gebruik hoger bij de 40 mg-dosis.

Creatinekinase-metingen

Creatinekinase (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 kan beïnvloeden. Als de uitgangswaarden 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 dient evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers met grote zorgvuldigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse.

Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familieanamnese met 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 uitgangswaarden van de CK-spiegels significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten moet worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp onmiddellijk te melden, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts. 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 $\leq 5 \times$ ULN zijn) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer normaliseren, dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van rosuvastatine of van een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer met nauwlettende monitoring te worden overwogen. Routinematige controle van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet gerechtvaardigd. Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na behandeling met statines, waaronder rosuvastatine gemeld. IMNM wordt, klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinasespiegels, die kunnen aanhouden ondanks stopzetten van de behandeling met statines.

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. Bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is echter een toename van de incidentie van myositis en myopathie 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 met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidewaarden door een gecombineerd gebruik van rosuvastatine en fibraten of niacine dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De 40 mg-dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid. De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart. In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van rosuvastatine en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Rosuvastatine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening mogelijk wijzend op myopathie of bij wie 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).

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

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 en overweeg een alternatieve behandeling.

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

Effecten op de lever

Rosuvastatine dient evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers behoedzaam 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 te worden gestaakt of moet de dosering worden verlaagd. Tijdens postmarketing-gebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) hoger bij de 40 mg-dosis.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met rosuvastatine 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 lipideverlaging door rosuvastatine bij HIV-patiënten die proteaseremmers krijgen, als naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine 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 dosering van rosuvastatine wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Lactose-intolerantie

Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie-afwijkingen, de Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 kunnen zijn: dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheidstoestand (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

Er zijn wetenschappelijke gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucose verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes, kan een niveau van hyperglykemie worden bereikt waarvoor een formele diabetesbehandeling nodig 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 (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceridenwaarden, 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 patiënten

De evaluatie van de lineaire groei (lengte), het gewicht, de BMI (body mass index) en de secundaire kenmerken van seksuele rijping volgens Tanner-stadia 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 rijping ontdekt (zie rubriek 5.1).

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

Rosuvastatine Glenmark bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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, waaronder de hepatic uptake transporter OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Glenmark en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde rosuvastatineplasmaconcentratie 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 waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie tabel 1). Rosuvastatine 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 mechanisme van de interactie niet bekend is, kan het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie tabel 1). Bijvoorbeeld in een farmacokinetische studie was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (atazanavir 300 mg/atazanavir 100 mg) bij gezonde vrijwilligers, gerelateerd aan een verhoging van de rosuvastatine AUC en C_{max} van respectievelijk ongeveer driemaal en zevenmaal. Het gelijktijdig gebruik van Rosuvastatine Glenmark en bepaalde combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na nauwkeurige afweging van de dosisaanpassing van Rosuvastatine Glenmark op basis van de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5, tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipideverlagende producten

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

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden.

Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipideverlagende doseringen van niacine (nicotinezuur) (> of gelijk aan 1 g/dag), die gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers zijn gegeven, verhogen het

risico van myopathie, vermoedelijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken wanneer ze alleen worden gegeven. De 40 mg-dosering is gecontra-indiceerd 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 Glenmark en 10 mg ezetimibe resulteerde in een 1,2-toename van de AUC van rosuvastatine bij personen met hypercholesterolemie (Tabel 1). Een farmacodynamische interactie tussen rosuvastatine en ezetimibe, wat betreft bijwerkingen, kan echter niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Antacida

Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Glenmark en een antacida-suspensie 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 Glenmark werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Erytromycine

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

Ticagrelor

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

Cytochroom-P450-iso-enzymen

In vitro- en *in vivo*-onderzoek heeft aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor 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).

Interacties die een aanpassing van de dosering van rosuvastatine vereisen (zie ook tabel 1)

Wanneer het noodzakelijk is om Rosuvastatine Glenmark gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de dosering van Rosuvastatine Glenmark te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaaldaagse dosering van Rosuvastatine Glenmark van 5 mg. De maximale dagelijkse dosis van Rosuvastatine Glenmark dient dusdanig te worden aangepast dat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg Rosuvastatine Glenmark ingenomen zonder interagerend geneesmiddel, zoals bijvoorbeeld een 20 mg-dosis Rosuvastatine Glenmark met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg-dosis Rosuvastatine Glenmark met de combinatie ritonavir/atazanavir (3,1-voudige toename).

Als voor een geneesmiddel is waargenomen dat deze de AUC van rosuvastatine met minder dan het tweevoud verhoogd, hoeft de startdosering niet verlaagd te worden maar is voorzichtigheid geboden als de dosering van rosuvastatine hoger is dan 20 mg.

Tabel 1 Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; op volgorde van afnemende verandering) uit gepubliceerde klinische studies
--

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir 400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Teriflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voud ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg lading, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2,0-voud ↑
Febuxostat 120 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatin		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Eltrombopag 75 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	**1,4-voud ↑
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg d.d., 14 dagen	**1,2-voud ↑
Afname van de AUC van rosuvastatin		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Erytromycine 500 mg q.d.d., 7	80 mg, enkele dosis	20% ↓

dagen		
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓
<p>*Gegevens weergegeven als x-voudige verandering, vertegenwoordigen een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Gegevens weergegeven als procentuele verandering, vertegenwoordigen het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine.</p> <p>Een toename is weergegeven als “↑” en een afname is weergegeven als “↓”.</p> <p>**Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende doseringen <u>rosuvastatine</u>, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.</p> <p>AUC = Area Under Curve, d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d. = viermaal daags</p>		

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUC-ratio van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening:

Aleglitazar 0,3 mg 7 dagen dosering; Fenofibraat 67 mg 7 dagen t.d.d. dosering; Fluconazol 200 mg 11 dagen d.d. dosering; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen b.d.d. dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dagen b.d.d. dosering; Rifampine 450 mg 7 dagen d.d. dosering; Silymarine 140 mg 5 dagen t.d.d. 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 (bijvoorbeeld warfarine of een andere coumarine-anticoagulantia), het starten van een behandeling met Rosuvastatine Glenmark of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de “International Normalised Ratio” (INR). Staken of verlagen van de dosering van Rosuvastatine Glenmark kan resulteren in een daling van de INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR adequaat te monitoren.

Orale anticonceptiva / hormoonsubstitutie therapie (HST):

Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Glenmark 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 Glenmark en HST gebruiken en daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinisch onderzoek is deze combinatie bij vrouwen 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, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet rosuvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine Glenmark is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Aangezien cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, doen de mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA-reductase de voordelen van de behandeling tijdens de 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.

Bij ratten wordt rosuvastatine uitgescheiden via de moedermelk. Bij mensen zijn geen gegevens beschikbaar over uitscheiding via 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 Glenmark 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 van Rosuvastatine Glenmark zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werd met rosuvastatine in gecontroleerd klinisch onderzoek, stopte met het onderzoek vanwege bijwerkingen.

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 aan bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$, tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend ((kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op data uit klinische studies en postmarketing-ervaring

Systeem- orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaan- doeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteemaan- doeningen</i>			Overgevoeligheids- reacties waaronder angio-oedeem		
<i>Endocriene</i>	Diabetes				

<u>aandoeningen</u>	mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>					Hoesten Dyspneu
<u>Maag- darmstelselaandoeningen</u>	Obstipatie Misselijkheid Buikpijn		Pancreatitis		Diarree
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>		Pruritis Uitslag Urticaria			Stevens-Johnson-syndroom, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>	Myalgie		Myopathie (waaronder myositis) Rhabdomyolysis Lupusachtig syndroom Spierscheur	Arthralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuungemedieerde necrotiserende myopathie
<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>				Hematurie	
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>				Gynaecomastie	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Zwakke				Oedeem
¹ De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter glucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , verhoogde triglyceriden, ziektegeschiedenis 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 Glenmark. Verschuiving van de urine-eiwitdipstick-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 geen of spoor tot +, werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Beoordeling van gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring tot op heden heeft geen oorzakelijk verband aangetoond tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Rosuvastatine Glenmark en klinische studies tonen aan dat het niet vaak voorkomt.

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 Glenmark 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.

Van sommige statines werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Seksuele disfunctie.

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder bij een 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 40 mg-dosis.

Pediatrische patiënten

In een 52-weken durende klinische studie werden verhogingen van de creatininekinase > 10xULN en spiersymptomen na inspanning of na verhoogde lichamelijke activiteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.4). In andere opzichten was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine eender 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 bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

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 gemonitord. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A omzet in mevalonaat, 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 afbraak van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-deeltjes afneemt.

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 Glenmark 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 procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

met 53% gereduceerd na een titratie tot een dagelijkse dosering van 40 mg (12 weken behandeling). 33% van de patiënten bereikte de EAS-streefwaarde voor LDL-C-spiegels (<3 mmol/l).

In een open-labelstudie, met opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten (waaronder 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiale hypercholesterolemie Rosuvastatine Glenmark in doseringen van 20 tot 40 mg. Bij de totale populatie was de gemiddelde LDL-C-verlaging 22%.

In klinisch onderzoek met een beperkt aantal patiënten is aangetoond dat Rosuvastatine Glenmark een additioneel effect heeft bij het verlagen van triglyceriden wanneer het in combinatie met fenofibraat wordt gebruikt en bij het verhogen van HDL-C-spiegels wanneer het in combinatie met niacine wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multicentrum, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (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 baseline 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 incidenten aangetoond. De populatie die werd bestudeerd in het METEOR-onderzoek heeft een laag risico voor coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor een behandeling met 40 mg Rosuvastatine Glenmark. De 40 mg-dosis mag uitsluitend worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

In het JUPITER-onderzoek (“Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin”) werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van majeure atherosclerotischecardiovasculaire incidenten bestudeerd bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar). De deelnemers aan het onderzoek werden gerandomiseerd onder placebo (n=8.901) of rosuvastatine 20 mg eenmaal daags (n=8.901), 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 Framingham-risicoscore-uitgangswaarde > 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 hoogrisicogroep (p=0,193). In een post-hoc analyse van een hoogrisicosubgroep van individuen (9.302 personen) met een SCORE-risicouitgangswaarde ≥ 5% (geëxtrapoleerd om individuen ouder dan 65 jaar in te sluiten), 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 hoogrisicogroep (p=0,076).

In het JUPITER-onderzoek 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 meest 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 huiduitslag (0,02% rosuvastatine,

0,03% placebo). De meest 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 dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrum, placebogecontroleerd, 12-weeken durend onderzoek (n=176, 97 mannen en 79 vrouwen) gevolgd door een 40-weeken durende (n=173, 96 mannen en 77 vrouwen), open-label, rosuvastatine dosis-titratiefase, kregen patiënten van 10-17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwen ten minste 1 jaar postmenarche) 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 was ongeveer 30% van de patiënten 10-13 jaar oud en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% was resp. in het 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.

Zeventig 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 rijping gedetecteerd (zie rubriek 4.4). Dit onderzoek (n=176) was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

Rosuvastatine werd ook bestudeerd in een 2 jaar durende, open-label, titratie-tot-doel studie bij 198 kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (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, 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 significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipide en lipoproteïne variabelen: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden 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, 20 mg eenmaal daags versus placebo, in 14 kinderen en adolescenten (met een leeftijd van 6 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. Het onderzoek omvatte een vier weken durende introductiefase van een behandeling met een dieet en rosuvastatine 10 mg, 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 waarin alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe of een afaresebehandeling ondergingen, hebben deze behandeling voortgezet tijdens de studie.

Een statistisch significante ($p=0,005$) reductie van LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl of 2,2 mmol/l) is waargenomen na een behandeling van 6 weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. Statistisch significante reducties 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. Reducties 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, hield gedurende 12 weken gecontinueerde therapie aan. Eén patiënt had een verdere afname van LDL-C (8,0%), totaal cholesterol (6,7%) en non-HDL-C (7,4%) na zes weken behandeling met 40 mg na dosisverhoging.

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

In de 7 evalueerbare kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie (met een leeftijd van 8 tot 17 jaar) uit de open-label studie met opgelegd titratieschema (zie hierboven), waren de percentuele afnames van LDL-C (21,0%), totaal cholesterol (19,2%) en non-HDL-C (21,0%) in vergelijking met baseline, na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine consequent met hetgeen waargenomen in de eerder vermeldde studie in 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 orale toediening treedt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie

Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van 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*-metabolismestudies, 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-reductaseremmeractiviteit.

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 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 vergelijkbaar te zijn met, of lager te zijn dan bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie "Pediatische populatie" hieronder).

Ras

Farmacokinetische studies tonen een ongeveer tweevoudige toename in gemiddelde 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 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.

Nierinsufficiëntie

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-metabooliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CrCl < 30$ ml/min) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N-desmethyl-metaboolietconcentratie 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 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. Bij twee patiënten met Child-Pugh-scores van 8 en 9 is echter 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 een Child-Pugh-score hoger dan 9.

Genetische polymorfie:

Dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, 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 rosuvastatine-blootstelling (AUC) ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT- of ABCG2 c.421CC-genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze polymorfieën bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosering Rosuvastatine Glenmark aanbevolen.

Pediatische patiënten

Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214

patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrische 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

Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit 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 bij 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 lager geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen als gevolg. Deze effecten werden waargenomen bij voor de moeder toxische doseringen bij een systemische blootstelling die enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau lag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumwaterstofcarbonaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine (E1518)
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht.

Als uw tabletten in een plastic fles worden geleverd, draai de dop dan altijd stevig dicht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Aluminium/PVC en aluminium blisters à 14, 15, 28, 30, 42, 56, 60, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met PP-dop en induction seal. De flessen bevatten een silicagel-droogmiddel. Verpakkingsgrootten à 30, 50, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

Rosuvastatin Glenmark 5 mg tabletten - RVG 113579
Rosuvastatin Glenmark 10 mg tabletten - RVG 113580
Rosuvastatin Glenmark 20 mg tabletten - RVG 113581
Rosuvastatin Glenmark 40 mg tabletten - RVG 113582

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 november 2014
Datum van laatste verlenging: 16 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 6 juli 2023.