SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:
Lactose:
Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 92 mg lactose.
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 89 mg lactose.
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 178 mg lactose.
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 164 mg lactose.

Allura rood AC:

Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 0,034 mg allura rood AC.

Zonnegeel:

Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 0,04 mg zonnegeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

5 mg: Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 7,0 mm, met de opdruk "5" op de ene kant en "R" op de andere kant.
10 mg: Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 7,0 mm, met de opdruk "10" op de ene kant en "R" op de andere kant.
20 mg: Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 9,0 mm, met de opdruk "20" op de ene kant en "R" op de andere kant.
40 mg: Roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met een lengte van ongeveer 11,5 mm en een breedte van ongeveer 6,9 mm, met de opdruk "40" op de ene kant en "R" op de andere kant.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

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

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

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Behandeling van hypercholesterolemie
De aanbevolen startdosering voor zowel statine naïeve patiënten als patiënten die geswitcht worden van een andere HMG-CoA reductase remmer is éénmaal daags 5 of 10 mg. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt als met het toekomstig cardiovasculaire risico als met het potentiële risico van bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig kan na 4 weken de dosering worden verdubbeld (zie rubriek 5.1.). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de 40 mg dosering vergeleken met de lagere doseringen (zie rubriek 4.8) dient de maximale dosering van 40 mg alleen te worden overwogen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een verhoogd cardiovasculair risico (met name patiënten met familiaire hypercholesterolemie), die de doelstelling van de behandeling niet bereiken met 20 mg en die regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen
Tijdens de studie naar het reduceren van cardiovasculaire voorvallen werd een éénmaaldaagse dosering van 20 mg gegeven (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 stadium <II-V)

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

- Bij kinderen van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiaire 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 familiaire 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 pediatrische patiënten, overeenkomstig met de pediatrische 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 familiaire hypercholesterolemie

Bij kinderen van 6 tot 17 jaar met homozygote familiaire hypercholesterolemie is de aanbevolen maximale dosering eenmaal daags 20 mg.
Een startdosering van eenmaal 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 pediatrische patiënten, zoals aanbevolen bij de aanbevelingen voor pediatrische 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 door kinderen.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Gebruik door ouderen
Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er is geen andere doseringsaanpassing nodig in relatie tot 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 rubriek 4.3 en rubriek 5.2).

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie
Er is geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met een Child-Pugh score van 7 of lager waargenomen. Een toegenomen systemische blootstelling is echter wel waargenomen in 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 in patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras
Bij Aziatische patiënten zijn verhoogde plasmaspiegels waargenomen (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2). Derhalve is de aanbevolen startdosering bij Aziatische patiënten 5 mg. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Genetisch polymorfisme
Genotypes van SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC en ABCG2 (BCRP) c.421AA blijken geassocieerd te zijn met een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Voor patiënten waarvan bekend is dat ze het c.521CC- of c.421AA-genotype hebben, wordt de helft van de gewoonlijk aanbevolen dosis en een maximale eenmaal daagse dosis van 20 mg Rosuvastatine Mylan aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

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

Gelijktijdige therapieën
Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (b.v. OAT1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rabdomyolyse) wanneer rosuvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten de rosuvastatine plasmaconcentraties kunnen verhogen (b.v. ciclosporine, ticagrelor 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 de behandeling met rosuvastatine. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de rosuvastatine dosering nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Rosuvastatine Mylan mag elk moment van de dag worden gegeven, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine Mylan is gecontra-indiceerd:
- bij overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminases en elke verhogingen 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 gelijktijdig ciclosporine gebruiken.
- gedurende zwangerschap en 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/rabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:
− matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min)
− hypothyroïdie
− persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten

− musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in anamnese
− alcoholmisbruik
− situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden
− Aziatische patiënten
− gelijktijdig gebruik van fibraten.
(zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren
Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige nierproblemen hoger is bij de 40 mg dosering. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routine controle van patiënten die behandeld worden met een dosering van 40 mg.

Effecten op de skeletspier
Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rabdomyolyse zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen >20 mg. Zeer zelden zijn gevallen van rabdomyolyse waargenomen bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA reductase remmers. Een farmacodynamische interactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5) en voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gecombineerd gebruik. Evenals met andere HMG-CoA reductase remmers is uit post-marketing gebruik gebleken, dat het aantal meldingen van rabdomyolyse geassocieerd met rosuvastatine hoger is bij de 40 mg dosering.

Creatinefosfokinase metingen
Creatinefosfokinase (CK) dient niet te worden gemeten na zware lichamelijke activiteit of in de aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van toename van CK die de interpretatie van de uitkomst kunnen beïnvloeden. Als de uitgangswaarde (waarde bij het starten van de behandeling) van de CK spiegels significant zijn toegenomen (>5 x ULN) dient een bevestigende test binnen 5-7 dagen te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK >5 x ULN bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

Voor de behandeling
Rosuvastatine, evenals andere HMG-CoA reductase remmers, dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse.
Dergelijke factoren omvatten:
• nierinsufficiëntie
• hypothyroïdie
• persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten
• musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in anamnese
• alcoholmisbruik
• leeftijd ouder dan 70 jaar
• situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2)
• gelijktijdig gebruik van fibraten

Bij deze patiënten dient het risico van de behandeling overwogen te worden in relatie tot het voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK spiegels significant zijn toegenomen (>5 x ULN) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling
Patiënten dienen te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. 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 CK spiegels ≤5 x ULN) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK spiegels weer normaliseren, dan dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van rosuvastatine of van een alternatieve HMG-CoA reductase remmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinase spiegels, welke ondanks het discontinuëren 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 Mylan 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 onderzoeken bij een gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspier gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA reductase remmers. Om deze reden wordt de combinatie van rosuvastatine met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van rosuvastatine en fibraten of nicotinezuur dient zorgvuldig te worden overwogen met het oog op mogelijke risico’s van zulke combinaties. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubriek 4.5 en rubriek 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 rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt 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 waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rabdomyolyse (bijvoorbeeld sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

<u>Ernstige cutane bijwerkingen</u>
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 Mylan en overweeg een alternatieve behandeling.

Heeft de patiënt door het gebruik van rosuvastatine 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, evenals andere HMG-CoA reductase remmers, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben. Het wordt aanbevolen 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 de dosering te worden verlaagd. Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) hoger is bij de 40 mg dosering.

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 rubriek 4.2, rubriek 4.3 en rubriek 5.2).

Proteaseremmers
Bij proefpersonen die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. De aandacht dient zowel uit te gaan naar het voordeel van lipidenverlaging door rosuvastatine bij HIV patiënten die proteaseremmers krijgen, alsmede naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij ophoging van de dosering van rosuvastatine bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de rosuvastatine dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

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

Lactose-intolerantie
Rosuvastatine Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Diabetes Mellitus
Er zijn gegevens beschikbaar die er op duiden dat statines als klasse, het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te

zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m^2; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen. In de JUPITER studie was de gerapporteerde frequentie van diabetes mellitus 2,8% voor rosuvastatine en 2,3% voor placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

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

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen en gedurende 52 weken rosuvastatine werd gegeven, werden creatine kinase verhogingen >10x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysische inspanning, vaker waargenomen dan in klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.8).

Allergische reacties met zonnegeel en allura rood
Rosuvastatine 40 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel en allura rood, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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 rosuvastatine plasmaconcentratie en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

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

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

Ticagrelor: Ticagrelor remt de transporter BCRP, waardoor de AUC van rosuvastatine 2,6-voudig toeneemt, wat kan leiden tot een verhoogd risico op myopathie. Er moet rekening worden gehouden met de voordelen van preventie van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen door het gebruik van rosuvastatine en de risico's van verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine.

Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een 2-voudige toename van de Cmax 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 lipiden-verlagende doseringen van niacine (nicotinezuur) (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA reductase remmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, mogelijk omdat zij wanneer zij alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

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

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

Erytromycine: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erytromycine leidde tot een daling van de AUC(0-t) met 20% en een daling van Cmax met 30% van rosuvastatine. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erytromycine.

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

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

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 in AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	**Rosuvastatine dosisregime**	**Verandering van rosuvastatine AUC***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) d.d., 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voud ↑
Roxadustat 200 mg om de andere dag	10 mg, enkele dosis	2,9-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Momelotinib 200 mg d.d., 6 dagen	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ticagrelor 90 mg b.d.d., 2 dagen	10 mg, enkele dosis	2,6-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, leflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voud ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Fostamatinib 100 mg b.d.d.	20 mg, enkele dosis	2,0-voud ↑
Tafamidis 61 mg b.d.d.op dag 1 & 2, gevolgd door d.d. op dag 3 t/m 9	10 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 in AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	**Rosuvastatine dosisregime**	**Verandering van rosuvastatine AUC***
Eltrombopag 75 mg d.d, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg, d.d., 14 dagen	1,2-voud ↑**

Afname in AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	**Rosuvastatine dosisregime**	**Verandering van rosuvastatine AUC***
Erytromycine 500 mg q.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓
* Data weergegeven als x-voudige verandering representeert een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeert het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine. Een toename is weergegeven als "↑" en een afname is weergegeven als "↓". ** **Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende rosuvastatine doseringen, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven. AUC = *area under curve*; d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d.= viermaal daags.		

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUC-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 reductase remmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een andere coumarine anticoagulans) het starten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van International Normalised Ratio (INR). Staken of verlagen van de dosering van rosuvastatine kan resulteren in een daling van INR. In zulke situaties is het wenselijk INR adequaat te volgen.

Orale anticonceptiva/ hormoonsubstitutietherapie (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 dosering van een oraal anticonceptivum rekening te houden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en hormoonsubstitutietherapie gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinisch onderzoek is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

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

Fusidinezuur: Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met rosuvastatine en fusidinezuur. Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, 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 rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

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

Pediatrische patiënten: Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen. De omvang van interacties in de pediatrische populatie is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine Mylan is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Zwangerschap
Cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens zwangerschap teniet. 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.

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

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van rosuvastatine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Echter gebaseerd op de farmacodynamische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat rosuvastatine deze vaardigheden beïnvloedt. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men rekening te houden met duizeligheid die tijdens de behandeling kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties aan bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: vaak (≥1/100, tot <1/10); soms (≥1/1,000, tot <1/100); zelden (≥1/10,000, tot <1/1000); zeer zelden (<1/10,000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

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

Systeemorgaan-klasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Trombocytopenie		

Systeemorgaan-klasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheids reacties, inclusief angio-oedeem		
Endocriene aandoeningen	Diabetes mellitus[1]				
Psychische stoornissen					Depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid			Poly-neuropathie Geheugen-verlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
Oogaandoeningen					Oculaire myasthenie
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Hoest Dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Obstipatie Misselijk-heid Abdominale pijn		Pancreatitis		Diarree
Lever- en galaandoeningen			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritis Huiduitslag, Urticaria			Stevens-Johnson syndroom, Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spierruptuur	Arthralgie	Pees-aandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen				Hematurie	
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en	Asthenie				Oedeem

Systeemorgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
toedieningsplaats-stoornissen					
[1] De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter glucose ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).					

Net zoals bij andere HMG-CoA reductase remmers lijkt de frequentie van de bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuiving van 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 "geen of spoor" tot "+" werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare data, uit klinische onderzoeken en post-marketing ervaring, hebben geen causaal verband kunnen identificeren tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte. Hematurie is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met rosuvastatine en klinische onderzoeksdata tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op de skeletspier: Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen >20 mg. Een dosisgerelateerde verhoging van de CK spiegels is bij patiënten die rosuvastatine gebruiken waargenomen; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien CK spiegels zijn verhoogd (>5 x ULN), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever: Evenals bij andere HMG-CoA reductase remmers 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. De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij het gebruik van sommige statines:

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

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

Pediatrische patiënten: In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen en gedurende 52 weken rosuvastatine werd gegeven, werden creatine kinase verhogingen >10x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysische inspanning, vaker waargenomen dan bij klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.4). In andere opzichten bleek het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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. Leverfunctie en CK-spiegels dienen te worden gevolgd. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductase remmers
ATC-code: C10A A07

Werkingsmechanisme
Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coënzym A in mevalonzuur omzet, een voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van cholesterol.
Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname, zowel als afbraak, van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL deeltjes vermindert.

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Rosuvastatine is effectief bij volwassenen met hypercholesterolemie eventueel gecombineerd met hypertriglyceridemie. Dit is onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd. Rosuvastatine is ook effectief bij patiënten met diabetes of familiaire hypercholesterolemie.

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

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

In een open-labelstudie, met een opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten (waaronder 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiaire hypercholesterolemie doseringen van 20 tot 40 mg rosuvastatine. 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 niacine wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multi-centrum, dubbel blind, placebogecontroleerde klinische studie (METEOR), zijn 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico op coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham 10 jaars risico <10%), met een gemiddeld LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), maar

In een multi-centrum, dubbel blind, placebogecontroleerde klinische studie (METEOR), zijn 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico op coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham 10 jaars risico <10%), met een gemiddeld LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), maar met subklinische atherosclerose (bepaald d.m.v. de 'Carotid Intima Media Thickness' (CIMT)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo en gevolgd gedurende twee jaar. Rosuvastatine vertraagde de progressie van de maximale CIMT van de 12 plaatsen van de halsslagader significant in vergelijking met placebo met –0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196, -0,0093; p<0,0001)) voor placebo. Een directe correlatie tussen CIMT afname en reductie van het risico op cardiovasculaire aandoeningen is nog niet aangetoond.

De studiepopulatie van de METEOR bestond uit patiënten met een laag risico op coronaire hartziekte en is niet representatief voor de populatie waar rosuvastatine 40 mg voor is bedoeld. De 40 mg dosering dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een verhoogd cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

Tijdens de "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER) studie, werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van ernstige atherosclerotische cardiovasculaire voorvallen beoordeeld bij 17802 mannen (≥50 jaar) en vrouwen (≥60 jaar).

Deelnemers aan de studie werden willekeurig verdeeld in twee groepen die placebo (n=8901) of eenmaaldaags 20 mg rosuvastatine (n=8901) ontvingen en daarna werden gevolgd voor een gemiddelde tijdsduur van 2 jaar.

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

In een post-hocanalyse van een hoog-risico subpopulatie met een basislijn Framingham risicoscore >20% (1558 patiënten) werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en hartinfarct (p=0.028) waargenomen voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen per 1000 patiënt-jaren was 8.8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoog-risicogroep (p=0.193). In een post-hocanalyse van een hoog-risicosubgroep van patiënten (9302 patiënten) met een basislijn SCORE-risico ≥5% (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven 65 jaar werden ingesloten), werd een significante reductie waargenomen van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van

cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en myocardinfarct (p=0.0003) voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen was 5.1 per 1000 patiënt-jaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoog-risicogroep (p=0.076).

In de JUPITER-studie stopte 6,6 % van de rosuvastatinepatiënten en 6,2% van de placebopatiënten met de studiemedicatie ten gevolge van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot uitvallen waren: myalgie (0,3% rosuvastatine en 0,2% placebo), buikpijn (0,03% rosuvastatine en 0,02% placebo) en uitslag (0,02% rosuvastatine en 0,03% placebo). De meest voorkomende bijwerkingen met een frequentie groter dan of gelijk aan placebo waren urineweginfectie (8,7% rosuvastatine en 8,6% placebo), nasofaryngitis (7,6% rosuvastatine en 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine en 6,9% placebo) en myalgia (7,6% rosuvastatine en 6,6% placebo).

Pediatrische patiënten
In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, 12 weken durende studie met meerdere centra (n=176, 97 mannelijk en 79 vrouwelijk) ontvingen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-menarche) met familiaire hypercholesterolemie dagelijks 5, 10, 20 mg of placebo. Aansluitend kreeg iedereen gedurende 40 weken 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.

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

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

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

Rosuvastatine werd ook bestudeerd in een 2 jaar durende, open-label, titratie-tot-doel studie bij 198 kinderen met heterozygote familiaire 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 familiaire 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 afarese behandeling 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-C (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 familiaire 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 familiaire hypercholesterolemie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat rosuvastatine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van homozygote familiaire 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 inname treedt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterolsynthese 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.

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

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

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

Speciale populaties:

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

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filippijnse, Vietnamese en Koreaanse) laten farmacokinetische studies ongeveer een 2-voudige toename van de mediane AUC en Cmax zien in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indiase patiënten laten een verhoging van ongeveer 1,3-keer zien in de mediane AUC en Cmax. Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinische 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 plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethylmetaboliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N- 16 desmethyl-metabolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan was de plasma concentraties 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 geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh score van 7 of lager. Echter bij twee patiënten met Child-Pugh scores van 8 en 9 is een toename van de systemische blootstelling waargenomen die tenminste verdubbeld is in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring bij patiënten met ChildPugh scores hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme: Dispositie van HMG-CoA reductase remmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten gecodeerd door het SLCO1B1-gen (AOTP1B1) en het ABCG2-gen (BCRP). Bepaalde varianten van deze genen, zoals SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA worden geassocieerd met een ongeveer 1,6-voudig grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) of 2,4-voudig grotere blootstelling, respectievelijk, ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Voor patiënten waarvan bekend is dat zij deze genotypes (SLCO1B1 c.521CC of ABCG2 c.421AA) bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering rosuvastatine aanbevolen.

Pediatrische patiënten: Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiaire 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 zijn 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 doseringen: In studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet in apen werd in mindere mate een effect op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen als gevolg. Deze effecten werden waargenomen, bij voor de moeder toxische doseringen (systemische blootstelling enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumoxide, licht
Magnesiumstearaat (E470b)
Crospovidon, type A (E1202)

Filmomhulling

Voor 5 mg -
Hypromellose (E464)
Triacetine (E1518)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Geel ijzeroxide (E172)

Voor 10 mg en 20 mg -
Hypromellose (E464),
Triacetine (E1518),
Titaandioxide (E171),
Lactosemonohydraat,
Rood ijzeroxide (E172),
Chinolinegeel (E104),
Briljantblauw FCF (E133).

Voor 40 mg -
Hypromellose (E464)
Triacetine (E1518)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Zonnegeel FCF (E110)
Allura rood AC (E129)
Briljantblauw FCF (E133).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Flessen: houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu-Alu blisterverpakkingen & HDPE flessen (witte opake HDPE fles met witte opake PP dop en een wit opaak houdertje met droogmiddel met blauwe opdruk).

Verpakkingsgrootten:
5 mg: Blisterverpakking: 7, 28, 30, 60, 84, 90 of 98 tabletten in blisterverpakkingen of in geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 90 x 1.
HDPE fles: 30, 90 of 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten
10 mg: Blisterverpakking: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten in blisterverpakkingen of in geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 90 x 1.
HDPE fles: 30, 90 of 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten
20 mg: Blisterverpakking: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten in blisterverpakkingen of in geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 90 x 1.
HDPE fles: 30, 90 of 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten
40 mg: Blisterverpakking: 7, 28, 30, 60, 90, 98 of 100 tabletten in blisterverpakkingen of in geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 90 x 1.
HDPE fles: 90 of 500 (ziekenhuisverpakking) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN, Ierland

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

Rosuvastatine Mylan 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 115737
Rosuvastatine Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten	RVG 115740

Rosuvastatine Mylan 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 115741
Rosuvastatine Mylan 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 115742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2015
Datum van laatste verlenging: 16 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 11 juni 2026