SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: Elke tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 31,65 mg lactosemonohydraat.

10 mg: Elke tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 63,30 mg lactosemonohydraat.

20 mg: Elke tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 126,60 mg lactosemonohydraat.

40 mg: Elke tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 253,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

5 mg: Filmomhulde tablet. Lichtgele tot gele, ronde tabletten van ca. 5,10 mm met de opdruk "H" op de ene kant en "R3" op de andere kant.

10 mg: Filmomhulde tablet. Lichtroze tot roze, ronde tabletten van ca. 6,10 mm met de opdruk "H" op de ene kant en "R4" op de andere kant.

20 mg: Filmomhulde tablet. Lichtroze tot roze, ronde tabletten van ca. 7,80 mm met de opdruk "H" op de ene kant en "R5" op de andere kant.

40 mg: Filmomhulde tablet. Lichtroze tot roze, ovale tabletten van ca. 13,20 x 7,90 mm met de opdruk "H" op de ene kant en "R6" 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 een dieet wanneer de respons op een 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 een dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijvoorbeeld LDL-aferese) of als zulke behandelingen niet geschikt zijn.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Preventie van ernstige cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoog 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

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 per persoon te worden bepaald, afhankelijk van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt, met gebruikmaking van de vigerende consensusrichtlijnen.

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

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering voor zowel nog niet eerder met statinen behandelde patiënten als patiënten die van een andere HMG-CoA-reductaseremmer overstappen, is éénmaal daags 5 of 10 mg. Bij de keuze van de startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt en het toekomstig cardiovasculaire risico als met het potentiële risico op bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig kan de dosering na 4 weken worden verhoogd naar het daaropvolgende doseringsniveau (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 er met de 40 mg-dosering wordt begonnen, wordt supervisie door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Bij het onderzoek naar het reduceren van cardiovasculaire voorvallen werd een dagelijkse dosering van 20 mg gegeven (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Het gebruik door kinderen mag alleen worden toegepast door een medisch specialist.

<u>Kinderen en adolescenten van 6 tot en met17 jaar (Tanner stadium <II-V)</u>
<u>Heterozygote familiaire hypercholesterolemie</u>

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

- Bij kinderen van 6 tot en met 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 en met 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 moet worden aangepast op basis van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrische patiënten, overeenkomstig 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 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 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.

<u>Kinderen jonger dan 6 jaar</u>
De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Rosuvastatine Amarox 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 met betrekking tot de leeftijd nodig.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. De 40 mg-dosering is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met matige nierinsufficiëntie. Het gebruik van Rosuvastatine Amarox bij patiënten met 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 met patiënten met een Child-Pugh-score hoger dan 9. Rosuvastatine Amarox is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

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

Genetisch polymorfisme

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine kunnen leiden (zie rubriek 5.2). Een lagere dagelijkse dosering Rosuvastatine Amarox wordt aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat zij deze specifieke polymorfismen hebben.

Dosering voor patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

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

Gelijktijdige therapieën

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (zoals OATP1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rabdomyolyse) wanneer Rosuvastatine Amarox gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de rosuvastatineconcentratie in plasma kunnen verhogen (zoals ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien mogelijk dienen er alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen of dient er te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met Rosuvastatine Amarox. In situaties waarbij een gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatine Amarox onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de Rosuvastatine Amarox-dosering goed te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine Amarox is gecontra-indiceerd:
- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met een actieve leverziekte, inclusief onverklaarde, aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen en elke verhoging van de serumtransaminasen hoger dan driemaal 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.
- tijdens de zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen adequate contraceptieve maatregelen nemen.

De 40 mg-dosering is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Enkele van deze factoren zijn:

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyroïdie
- persoonlijke of familiale anamnese met erfelijke spierziekten
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of fibraat in de anamnese
- alcoholmisbruik
- situaties waarin verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden
- Aziatische patiënten
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

(zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

<u>Effecten op de nieren</u>
Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een dipstick-test waargenomen bij patiënten die met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg, werden behandeld. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande of intermitterende aard. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Uit gebruik na registratie 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 tijdens de routinematige controle van patiënten die met een dosering van 40 mg worden behandeld.

<u>Effecten op de skeletspieren</u>
Effecten op de skeletspieren, zoals myalgie, myopathie en zelden rhabdomyolyse, zijn waargenomen bij patiënten die met alle doseringen rosuvastatine werden behandeld, met name met doseringen > 20 mg. Zeer zelden zijn gevallen van rhabdomyolyse waargenomen bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers. 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-reductaseremmers is uit gebruik na registratie gebleken dat het aantal meldingen van rhabdomyolyse dat verbonden is met rosuvastatine hoger is bij de dosering van 40 mg.

Meting van creatinekinase
Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke activiteit of bij de aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van een CK-toename, omdat de interpretatie van de uitkomst hierdoor kan worden beïnvloed. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegels significant toeneemt (> 5 x ULN) dient er binnen 5-7 dagen een bevestigende test te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een CK-uitgangswaarde > 5 x ULN bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Voor de behandeling
Rosuvastatine Amarox dient, evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers, met enige voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Enkele van deze factoren zijn:

- nierinsufficiëntie
- hypothyroïdie
- persoonlijke of familiale anamnese met erfelijke spierziekten
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of fibraat in de 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 in verhouding tot het eventuele klinische voordeel te worden overwogen. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegels significant toeneemt (> 5 x ULN), zou de behandeling niet mogen worden gestart.

Tijdens de behandeling
Patiënten dienen te worden verzocht onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. Bij deze patiënten dienen de CK-spiegels te worden gecontroleerd. 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 Rosuvastatine Amarox of met een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Een routinematige controle van de CK-spiegels van asymptomatische patiënten is niet verplicht. Zeer zelden is er immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens of na stopzetting van de behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en verhoogde creatinekinasewaarden in serum, die ondanks het stopzetten van de statinetherapie aanhouden.

Bij klinische onderzoeken met een gering aantal patiënten dat met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen werd behandeld, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspieren gevonden. Bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibrinezuurderivaten, waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azoolantimycotica, proteaseremmers en macrolide-antibiotica, is echter een toename van de incidentie van myositis en myopathie waargenomen. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het middel gelijktijdig met sommige HMG-CoA-reductaseremmers wordt gegeven. 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 Amarox met fibraten of nicotinezuur dient zorgvuldig te worden overwogen met het oog op 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 Amarox 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 Amarox en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.
Rosuvastatine Amarox mag niet worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die mogelijk op myopathie duidt of die een predisponerende factor is voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (zoals sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

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

Aanbevolen wordt om vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling een leverfunctietest uit te voeren. Wanneer de concentratie van de serumtransaminasen hoger is dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, moet het gebruik van Rosuvastatine Amarox worden gestaakt of de dosering worden verlaagd. Uit gebruik na registratie is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaande uit verhoogde levertransaminasen) hoger is bij gebruik van de 40 mg-dosering.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie als gevolg van hypothyroïdie of het nefrotisch syndroom dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatine Amarox te starten.

Ras
Uit farmacokinetische onderzoeken blijkt een toegenomen blootstelling bij Aziatische patiënten in vergelijking met blanke patiënten (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Proteaseremmers
Bij proefpersonen die rosuvastatine gelijktijdig gebruikten met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. Aandacht dient te worden geschonken aan het voordeel van lipidenverlaging door Rosuvastatine Amarox bij hiv-patiënten die proteaseremmers krijgen, alsmede naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties bij aanvang van de behandeling en bij ophoging van de dosering Rosuvastatine Amarox bij patiënten die met proteaseremmers worden behandeld. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt afgeraden, tenzij de dosering Rosuvastatine Amarox wordt aangepast. (Zie rubrieken 4.2 en 4.5.).

Lactose-intolerantie
Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen ‘natriumvrij’.

Interstitiële longaandoening

In uitzonderlijke gevallen is interstitiële longziekte gemeld bij het gebruik van sommige statines, met name bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen 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 erop duiden dat statines een bloedglucoseverhogende klasse is en bij sommige patiënten, met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes, een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarvoor een diabetesbehandeling 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 met de behandeling met statines te stoppen. Patiënten met een verhoogd risico (nuchtere glucosewaarde 5,6-6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2 ; verhoogde triglyceridenwaarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden conform de nationale richtlijnen.

Bij het JUPITER-onderzoek was de gerapporteerde frequentie van diabetes mellitus 2,8% bij gebruik van rosuvastatine en 2,3% bij gebruik van een placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchtere glucosewaarde van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Pediatrische patiënten
De evaluatie van de lineaire groei (lengte), het gewicht, het BMI (body mass index) en de secundaire kenmerken van de seksuele ontwikkeling, op basis van de Tanner-stadia, bij pediatrische patiënten van 6 tot en met 17 jaar die met rosuvastatine werden behandeld, is beperkt tot een periode van twee jaar. Na een onderzoeksdeelname van twee jaar werden geen effecten waargenomen op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling (zie rubriek 5.1).

Bij een klinisch onderzoek waarbij kinderen en adolescenten 52 weken lang rosuvastatine kregen, werden een verhoging van creatinekinase > 10 x ULN en spiersymptomen na lichaamsbeweging of verhoogde fysieke inspanning vaker waargenomen dan bij klinische onderzoeken waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.8).

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 een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met rosuvastatine bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

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 hepatische opnametransporter OATP1B1 en de effluxtransporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Amarox 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 tabel 1 in 4.5).

Ciclosporine: Tijdens een gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine waren de AUC-waarden van rosuvastatine gemiddeld 7 keer hoger dan die bij gezonde vrijwilligers werden gedetecteerd (zie tabel 1). Rosuvastatine Amarox is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken (zie rubriek 4.3). Een gelijktijdige toediening had geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine.

Proteaseremmers: Hoewel het precieze interactiemechanisme niet bekend is, kan gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie tabel 1). Bij een farmacokinetische onderzoek werd bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) aan gezonde vrijwilligers in verband gebracht met een ongeveer drie- en zevenvoudige verhoging van respectievelijk de AUC- en Cmax-waarden van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van Rosuvastatine Amarox en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de doseringsaanpassing van Rosuvastatine Amarox, gebaseerd op de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en tabel 1 in 4.5).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een tweevoudige toename van de Cmax- en AUC-waarden van rosuvastatine (zie rubriek 4.4).

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

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

Antacidum: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacidumsuspensie die aluminium en magnesiumhydroxide bevat, leidde tot een afname van de plasmaconcentratie van rosuvastatine van ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na Rosuvastatine Amarox werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

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

Cytochroom P450-enzym: *In vitro*- en *in vivo*-onderzoek heeft uitgewezen dat rosuvastatine noch een remmer, noch een induceerder van het cytochroom P450-iso-enzym is. Rosuvastatine is bovendien een slechte substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden er geen geneesmiddelinteracties verwacht ten gevolge van een cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en

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

Ticagrelor: Ticagrelor kan nierinsufficiëntie veroorzaken en kan de uitscheiding van rosuvastatine door de nieren beïnvloeden, waardoor het risico op opstapeling van rosuvastatine toeneemt. In sommige gevallen leidden gelijktijdige toediening van ticagrelor en rosuvastatine tot een verminderde nierfunctie, verhoogde CPK-spiegel en rabdomyolyse. Nierfunctie- en CPK-controle wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine.

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatinedosering vereisen (zie ook tabel 1):
Wanneer het noodzakelijk is om Rosuvastatine Amarox gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de Rosuvastatine Amarox-dosering te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, dient er met een eenmaal daagse dosering rosuvastatine van 5 mg te worden gestart. De maximale dagelijkse dosering Rosuvastatine Amarox dient dusdanig te worden aangepast dat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosering van 40 mg Rosuvastatine Amarox, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel. Een voorbeeld hiervan is een 20 mg-dosering rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg-dosering 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 verhoogd, hoeft de startdosering niet verlaagd te worden maar is voorzichtigheid geboden als de dosering van Rosuvastatin Amarox 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 onderzoeken

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
interagerend geneesmiddel Dosisregime	**Dosisregime rosuvastatine**	**Verandering van AUC-waarden rosuvastatine***
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 2x daags tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg 1x daags, 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	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 1x daags, 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	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑

mg d.d., 11 dagen		
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 2x daags, 17 dagen	20 mg 1x daags, 7 dagen	2,1-voud ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg aanvangsdosis, gevolg 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 2x daags, 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 1x daags, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x daags, 7 dagen	10 mg 1x daags, 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x daags, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg 2x daags	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg 1x daags, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud↑**
Ezetimibe 10 mg 1x daags, 14 dagen	10 mg 1x daags, 14 dagen	1,2-voud↑**
Afname van de AUC van rosuvastatin		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	**Rosuvastatine dosisregime**	**Verandering van rosuvastatine AUC***
Erytromycine 500 mg 4x daags, 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicaline 50 mg 3x daags, 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓

*Een x-voudige verandering representeert een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Een procentuele verandering representeert het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine.
Een toename is weergegeven met "↑", en een afname is weergegeven met "↓".
**Met verschillende rosuvastatinedoseringen zijn meerdere onderzoeken naar interacties uitgevoerd. In de tabel is de meest significante verhouding 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 bij andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een ander cumarineanticoagulans) het starten van een behandeling met Rosuvastatine Amarox of een dosisverhoging leiden tot een stijging van het International Normalised Ratio (INR). Stoppen met Rosuvastatine Amarox of het verlagen van de dosering kan resulteren in een daling van het INR. In zulke situaties is het wenselijk het INR adequaat te volgen.

Orale anticonceptiva/hormonale substitutietherapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel van 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. Bij een klinisch onderzoek met vrouwen werd deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

Overige geneesmiddelen:
Digoxine: Op basis van gegevens uit specifieke onderzoeken naar interacties wordt er geen klinisch relevante interactie met digoxine verwacht.

Fusidinezuur: Er is geen onderzoek naar interacties tussen rosuvastatine en fusidinezuur uitgevoerd. 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 Rosuvastatin Amarox worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine Amarox is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Aangezien cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, wegen de mogelijke risico's van remming van de HMG-CoA-reductase op tegen de voordelen van de behandeling tijdens de zwangerschap. Dierproeven leveren beperkt bewijs van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt tijdens het gebruik van dit middel zwanger wordt, 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 onderzoeken uitgevoerd om het effect van Rosuvastatine Amarox op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Op basis van de farmacodynamische eigenschappen is het echter onwaarschijnlijk dat rosuvastatine deze vaardigheden beïnvloedt. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men rekening te houden met duizeligheid die tijdens het gebruik kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van rosuvastatine zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die bij een gecontroleerd klinisch onderzoek met rosuvastatine werden behandeld, trokken zich uit het onderzoek terug vanwege bijwerkingen.

Bijwerkingen in tabelvorm
In de volgende tabel is het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine weergegeven, gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en uitgebreide ervaring na de registratie van het middel. De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt op frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC).

De bijwerkingen zijn gerangschikt op onderstaande frequentie: Vaak (≥1/100, <1/10); Soms (≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en onderzoek na registratie

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem		
Endocriene aandoeningen	Diabetes mellitus[1]				
Psychische stoornissen					Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries), myasthenia gravis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Hoesten Dyspneu
Maagdarmstelsel	Obstipatie		Pancreatitis		Diarree

aandoeningen	Misselijkheid Abdominale pijn				
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde levertransaminasen	Geelzucht Hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Huiduitslag Urticaria			Stevens-Johnson-syndroom, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rhabdomyolyse Lupus-achtig syndroom Spierruptuur	Artralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuungemedieerde necrotiserende myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen				Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie				Oedeem
Oogaandoeningen					Oculaire myasthenie

[1] De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glucosewaarde ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, anamnese van hypertensie).

Net zoals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers 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 met rosuvastatine werden behandeld. Een verschuiving van het urine-eiwit 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 die 40 mg innamen. Een kleine toename in de verschuiving van "geen of sporen" tot "+" werd waargenomen bij een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen verminderde of verdween de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken en onderzoek na registratie leverde geen causaal verband op tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld en gegevens uit klinische onderzoeken wijzen uit dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op de skeletspieren: Effecten op de skeletspieren, zoals myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rhabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, zijn waargenomen bij

patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg.

Bij patiënten die rosuvastatine gebruiken, is een dosisgerelateerde verhoging van de CK-spiegels waargenomen; de meeste gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Bij een verhoging van de CK-spiegels (> 5 x ULN), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever: Evenals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers werd bij een klein aantal patiënten dat rosuvastatine gebruikt een dosisafhankelijke toename in transaminasen waargenomen; de meeste van deze gevallen waren 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 rhabdomyolyse, ernstige nierproblemen en ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaande uit verhoogde levertransaminasen) is hoger bij gebruik van de 40 mg-dosering.

Pediatrische patiënten: Bij een klinisch onderzoek waarbij kinderen en adolescenten 52 weken lang rosuvastatine toegediend kregen, werden een verhoging van creatinekinase > 10 x ULN en spiersymptomen na lichaamsbeweging of verhoogde fysieke inspanning vaker waargenomen dan bij klinische onderzoeken 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 getroffen. De 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-reductaseremmers. **ATC-code:** C10A A07

Werkingsmechanisme
Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coënzym A 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 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 verlaagt het verhoogde LDL-cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden en verhoogt het HDL-cholesterol. Het middel verlaagt ook het ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt het ApoA-I (zie tabel 3). Rosuvastatine reduceert ook de verhouding tussen LDL-C en HDL-C, totaal C en HDL-C, non-HDL-C en HDL-C, en ApoB en ApoA-I.

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

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

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

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 samengevoegde fase III-gegevens blijkt dat rosuvastatine bij de meerderheid van de patiënten met type IIa- en IIb-hypercholesterolemie (gemiddelde LDL-C-uitgangswaarde 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 met 10 mg werd behandeld, bereikte de EAS-streefwaarden van de LDL-C-spiegels (< 3 mmol/l).

Bij een groot onderzoek met een opgelegd titratieschema kregen 435 patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie 20 tot 80 mg rosuvastatine toegediend. Alle rosuvastatinedoseringen leverden een gunstig effect op voor zowel de lipidenparameters als voor het behalen van de vastgestelde streefwaarde van de behandeling. LDL-C werd met 53% verminderd na een titratie tot een dagelijkse dosering van 40 mg (12-weekse behandeling). Drieëndertig procent 33% van de patiënten bereikte de EAS-streefwaarde van de LDL-C-spiegels (< 3 mmol/l).

Tijdens een openlabelonderzoek met een opgelegd titratieschema kregen 42 patiënten (waaronder 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiaire hypercholesterolemie een dosering tussen de 20 en 40 mg Rosuvastatine. Bij de totale populatie was de gemiddelde LDL-C-verlaging 22%.

Uit klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten is gebleken dat rosuvastatine een additioneel effect heeft bij het verlagen van triglyceriden wanneer het middel in combinatie met fenofibraat wordt gebruikt en bij het verhogen van de HDL-C-spiegels wanneer het middel in combinatie met niacine wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

Bij een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (METEOR) zijn 984 patiënten in de leeftijd van 45 tot 70 jaar met een laag risico op een coronaire hartziekte (gedefinieerd als het 10-jaars risico van Framingham < 10%), met een gemiddeld LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), maar met subklinische atherosclerose (vastgesteld door middel van CIMT (Carotid Intima Media Thickness)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of een placebo en zijn ze twee jaar gevolgd. Rosuvastatine zorgde voor een significant lagere progressiesnelheid van de maximale CIMT voor de 12 plaatsen in de halsslagader vergeleken met een placebo met -0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was -0,0014 mm/jaar (-0,12%/jaar (niet-significant)) bij rosuvastatine vergeleken met een progressie van +0,0131 mm/jaar (1,12%/jaar (p < 0,0001)) bij een placebo. Er is nog geen directe correlatie tussen CIMT-afname en reductie van het risico op cardiovasculaire voorvallen aangetoond. De onderzoekspopulatie van METEOR bestond uit patiënten met een laag risico op een coronaire hartziekte en is niet representatief voor de populatie waarvoor rosuvastatine 40 mg 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 het onderzoek "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER) werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van ernstige atherosclerotische cardiovasculaire voorvallen beoordeeld bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

Deelnemers aan het onderzoek werden willekeurig onderverdeeld in twee groepen die een placebo (n=8901) of eenmaal daags 20 mg rosuvastatine (n=8901) ontvingen en die daarna een gemiddelde periode van 2 jaar werden gevolgd.

De LDL-cholesterolconcentratie werd in de rosuvastatinegroep met 45% (p < 0,001) verminderd, in vergelijking met de placebogroep.

Bij een post-hocanalyse van een hoogrisicosubpopulatie met een Framingham-risicoscore >20% als uitgangswaarde (1558 patiënten) werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van het aantal sterfgevallen ten gevolge van een cardiovasculaire aandoening, het aantal beroertes en hartinfarcten (p = 0,028) waargenomen bij gebruik van rosuvastatine versus een placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen per 1000 patiëntjaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep (p = 0,193). Bij een post-hocanalyse van een hoogrisicosubgroep patiënten (9302 patiënten) met een SCORE-risico ≥5% als uitgangswaarde (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven de 65 jaar werden ingesloten), werd een significante reductie waargenomen van het gecombineerde eindpunt van het aantal sterfgevallen ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, het aantal beroertes en myocardinfarcten (p = 0,0003) bij gebruik van rosuvastatine versus een placebo. De absolute risicoreductie van het aantal voorvallen was 5,1 per 1000 patiëntjaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep (p = 0,076).

6,6% van de rosuvastatinepatiënten en 6,2% van de placebopatiënten stopte tijdens het JUPITER-onderzoek met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling waren: myalgie (0,3% rosuvastatine en 0,2% placebo), buikpijn (0,03% rosuvastatine en 0,02% placebo) en huiduitslag (0,02% rosuvastatine en 0,03% placebo). De meest voorkomende

bijwerkingen bij rosuvastatinepatiënten met een frequentie groter dan of gelijk aan de placebopatiënten waren urineweginfectie (8,7% rosuvastatine en 8,6% placebo), nasofaryngitis (7,6% rosuvastatine en 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine en 6,9% placebo) en myalgie (7,6% rosuvastatine en 6,6% placebo).

Pediatrische patiënten

Tijdens een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 12-weeks onderzoek in meerdere centra (n=176, 97 mannen en 79 vrouwen), gevolgd door een 40-weekse openlabelfase met titratie van de rosuvastatinedosering (n=173, 96 mannen en 77 vrouwen), kregen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner-stadium II-V, vrouwelijke patiënten ten minste 1 jaar postmenarche) met heterozygote, familiaire hypercholesterolemie dagelijks gedurende 12 weken 5, 10, 20 mg rosuvastatine of een placebo. Aansluitend kreeg iedereen gedurende 40 weken dagelijks rosuvastatine. Bij de aanvang van het onderzoek was circa 30% van de patiënten van de leeftijd 10 tot en met 13 jaar en bevond ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% zich in Tanner-stadium II, III, IV en V, respectievelijk.

Bij gebruik van 5, 10 en 20 mg rosuvastatine werd het LDL-C met respectievelijk 38,3%, 44,6% en 50,0% verminderd, versus 0,7% bij gebruik van een placebo.

Aan het eind van de 40-weekse openlabelfase met titratieschema, met doseringen tot een maximum van 20 mg eenmaal daags, hadden 70 van de 173 patiënten (40,5%) hun LDL-C-streefwaarde van < 2,8 mmol/l bereikt.

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

Rosuvastatine werd ook onderzocht tijdens een 2 jaar-durend, openlabel-, titratie-tot-doelonderzoek met 198 kinderen met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (leeftijd 6 tot en met 17 jaar, 88 jongens en 110 meisjes, Tanner-stadium < II-V). De startdosering was voor alle patiënten 5 mg rosuvastatine, eenmaal daags. Patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 9 jaar (n=64) konden getitreerd worden tot een maximale dosis van 10 mg eenmaal daags en patiënten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar (n=134) tot een maximale dosis van 20 mg eenmaal daags.

Na een behandeling met rosuvastatine van 24 maanden was de gemiddelde procentuele afname (kleinste kwadraten) van LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde (baseline) -43% (baseline: 236 mg/dl, maand 24: 133 mg/dl). De gemiddelde procentuele afname van LDL-C ten opzichte van de baseline was bij elke leeftijdsgroep -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) in de respectievelijke leeftijdsgroepen 6 tot <10, 10 tot <14 en 14 tot <18.

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerde eveneens in statistisch significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipiden- en lipoproteïnevariabelen: HDL-C, TC, niet-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, niet-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen deden zich allemaal op het gebied van een verbeterde lipidenrespons voor en hielden meer dan 2 jaar aan.

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, multi-center, 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 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 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 rosuvastine, 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 rosuvastatine 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 orale inname wordt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterolsynthese en 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* metabolismeonderzoeken, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor cytochroom P450-gemedieerd metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste iso-enzym dat bij het metabolisme is betrokken. De enzymen 2C19, 3A4 en 2D6 waren er in mindere mate bij 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 activiteit van HMG-CoA-reductaseremmers.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de rosuvastatinedosering wordt onveranderd uitgescheiden via de feces (bestaande uit geabsorbeerd en niet-geabsorbeerd werkzame stof); het restant wordt via de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatie-halfwaardetijd neemt niet toe bij een hogere dosering. 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: De systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig met de dosering toe. 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 van volwassen patiënten met dyslipidemie (zie de rubriek "Pediatrische populatie" verderop).

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse) duiden farmacokinetische onderzoeken op een tweevoudige toename van de mediane AUC en C_{max} in vergelijking met blanke patiënten. Bij Aziatisch-Indiase patiënten is de mediane AUC en C_{max} ongeveer 1,3 keer verhoogd. Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen blanke en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: Bij een onderzoek met 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-desmethylmetabolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan was de ‘steady state’-plasmaconcentratie van rosuvastatine ongeveer 50% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: Bij klinisch onderzoek met patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met een Child-Pugh-score van 7 of lager. Bij twee patiënten met een Child-Pugh-score van 8 en 9 is echter een toename van de systemische blootstelling waargenomen die minstens verdubbeld is in vergelijking met patiënten met een lagere Child-Pugh-score. Er is geen ervaring met patiënten met een Child-Pugh-score hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme: De dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, heeft betrekking op de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Bij patiënten met een genetisch polymorfisme in SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) bestaat het risico op een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA is geassocieerd met een grotere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) ten opzichte van de genotypen SLCO1B1 c.521TT en ABCG2 c.421CC. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze polymorfismen hebben, wordt een lagere dagelijkse dosering rosuvastatine aanbevolen.

Pediatrische patiënten: Twee onderzoeken naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (toegediend in tabletvorm) bij pediatrische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar) met heterozygote

familiaire hypercholesterolemie (in totaal 214 patiënten) wezen uit dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is met of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar wat betreft de dosis en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens op basis van conventionele onderzoeken op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Specifieke testen naar de effecten op hERG zijn niet beoordeeld. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen: Bij toxiciteitsonderzoeken met 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 toxiciteit in 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 met voor de moeder toxische doseringen (systemische blootstelling enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumwaterstofcarbonaat (E500(ii))
Talk (E553B)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)
Geel ijzeroxide (E172) (alleen voor 5 mg)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 3 jaar

HDPE: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de HDPE-container: 3 maanden (5 mg-, 10 mg- en 20 mg-tabletten)
Houdbaarheid na eerste opening van de HDPE-container: 1 maand (40 mg-tabletten)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 mg, 10 mg, 20 mg en 40 mg:
Blisterverpakkingen van aluminiumlaminaat/aluminiumfolie met 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 140 tabletten

HDPE-container met een polypropyleen sluiting en droogmiddel (silicagel): 90 tabletten [5 mg, 10 mg en 20 mg tabletten]
HDPE-container met een polypropyleen sluiting en droogmiddel (silicagel): 30 tabletten [40 mg tabletten]

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

Rosuvastatine Amarox 5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117528
Rosuvastatine Amarox 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 117529
Rosuvastatine Amarox 20 mg filmomhulde tabletten	RVG 117530
Rosuvastatine Amarox 40 mg filmomhulde tabletten	RVG 117531

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 16 juni 2026.