

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine Krka 5 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Krka 10 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Krka 20 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Krka 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 20,0 mg lactose.
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 40,0 mg lactose.
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 80,0 mg lactose.
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 160,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rosuvastatine Krka 5 mg filmomhulde tabletten zijn bruinrode, ronde, licht biconvexe, filmomhulde tabletten met schuine randen, gegraveerd met nummer "5" aan de ene kant van de tablet (diameter: 6 mm).

Rosuvastatine Krka 10 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, ronde, licht biconvexe, filmomhulde tabletten met schuine randen, gegraveerd met nummer "10" aan de ene kant van de tablet (diameter: 8 mm).

Rosuvastatine Krka 20 mg filmomhulde tabletten zijn witte of bijna witte, ronde, licht biconvexe filmomhulde tabletten met schuine randen, gegraveerd met nummer "20" aan de ene kant van de tablet (diameter: 10 mm).

Rosuvastatine Krka 40 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gegraveerd met nummer "40" aan de ene kant van de tablet (afmetingen: 16 mm x 9 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde (gecombineerde) dyslipidemie (type IIb) als adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet farmacologische

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

behandelingen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

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

Preventie van cardiovasculaire incidenten

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 meest recente richtlijnen.

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

Het is mogelijk dat niet alle Rosuvastatine Krka sterktes beschikbaar zijn.

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering is voor zowel statine naïeve patiënten als patiënten die gewisseld worden van een andere HMG-CoA reductaseremmer eenmaal daags 5 of 10 mg oraal. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt als met het toekomstig cardiovasculaire risico en met het potentiële risico van bijwerkingen rekening te worden gehouden. Indien nodig kan na 4 weken de dosering worden aangepast naar het volgende 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 titratie naar de maximale dosering van 40 mg alleen te worden overwogen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een verhoogd cardiovasculair risico (met name patiënten met familiale hypercholesterolemie), die de doelstelling van de behandeling niet bereiken met 20 mg en bij wie een regelmatige controle zal worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen

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

Pediatrische patiënten

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

Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar (Tannerstadium <II-V).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

- Bij kinderen van 6 tot en met 9 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-10 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 10 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.
- Bij kinderen van 10 tot en met 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

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

Homozygote familiale hypercholesterolemia

Bij kinderen van 6 tot 17 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen maximale dosis 20 mg eenmaal per dag.

Een startdosering van 5 tot 10 mg eenmaal daags afhankelijk van leeftijd, gewicht en voorafgaand statine gebruik wordt geadviseerd. Titratie tot de maximale dosering van 20 mg eenmaal daags moet uitgevoerd worden op basis van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrie patiënten zoals aanbevolen door de pediatrie behandelingsaanbevelingen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voor initiatie van een behandeling met rosuvastatine; dit dieet dient voortgezet te worden tijdens de behandeling met rosuvastatine.

De ervaring met andere doses dan 20 mg in deze populatie is beperkt.

De 40 mg tablet is niet geschikt voor gebruik door kinderen.

Kinderen onder de 6 jaar

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

Gebruik door ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. De 40 mg dosering is bij patiënten met matige nierinsufficiëntie gecontraïndiceerd. Het gebruik van Rosuvastatine Krka bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontraïndiceerd voor alle doseringen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Dosering bij patiënten met een 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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh score van 8 en 9 (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Rosuvastatine Krka is gecontraïndiceerd 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 gecontraïndiceerd bij deze patiënten.

Genetische polymorfie

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

Dosering voor patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

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

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

Gelijktijdige therapieën

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine Krka is gecontraïndiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde;
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min);
- bij patiënten met myopathie;
- bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten die tegelijk ciclosporine gebruiken;
- gedurende de zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

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

(Zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een ‘dipstick test’ waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg. In de meeste gevallen was deze van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Het aantal meldingen van ernstige nieraandoeningen tijdens post-marketing gebruik is hoger bij de 40 mg 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 skeletspieren

Effecten op skeletspieren zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rabdomyolyse zijn gerapporteerd bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en in het bijzonder met doseringen > 20 mg. Zeer zelden werden gevallen van rabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA-reductase-inhibitoren. Een farmacodynamische interactie kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.5) en men dient de combinatie met voorzichtigheid te gebruiken. Zoals met andere HMG-CoA-reductase-inhibitoren is het aantal meldingen van rabdomyolyse, geassocieerd met rosuvastatine, tijdens post-marketing gebruik hoger bij de 40 mg dosering.

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

Creatininekinasemetingen

Creatine-kinase (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 uitgangswaarden (waarden bij het starten van de behandeling) van de CK spiegels significant zijn toegenomen (> 5 x de bovengrens van de normaalwaarde) dient een bevestigende test binnen 5-7 dagen te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x de bovengrens van de normaalwaarde bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Voor de behandeling

Rosuvastatine Krka dient, evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers, met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse.

Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie;
- hypothyroïdie;

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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

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

Tijdens de behandeling

Aan patiënten dient te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. De CK-spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK-spiegels duidelijk zijn verhoogd (> 5 x de bovengrens van de normaalwaarde) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK-spiegels \leq 5 x de bovengrens van de normaalwaarde zijn) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer normaliseren, dan dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Rosuvastatine Krka of van een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen. Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie gemeld tijdens de behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinase spiegels, welke ondanks het stopzetten van de statinetherapie aanhouden.

In klinische onderzoeken bij het geringe aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op skeletspieren gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibrinezuur derivaten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA-reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Rosuvastatine Krka met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Rosuvastatine Krka en fibraten of nicine dient zorgvuldig te worden overwogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8). De combinatie van rosuvastatine met fusidinezuur is niet aangeraden. Er zijn gevallen van rabdomyolyse gerapporteerd (waarvan sommige met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5).

Rosuvastatine Krka 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 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 duus systemische fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Rosuvastatine Krka en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Rosuvastatine Krka 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 secundair gevolg van rhabdomyolyse (bijvoorbeeld sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

Effecten op de lever

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

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren voor en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient Rosuvastatine Krka te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Tijdens post-marketing gebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) hoger bij de 40 mg dosis.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door 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 blanke patiënten (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Proteaseremmers

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

Interstitiële longziekte

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

Diabetes Mellitus

Er zijn 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/m²; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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 kenmerken van seksuele ontwikkeling, op basis van Tannerstadia, bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar die werden behandeld met rosuvastatine, is beperkt tot een periode van 2 jaar. Na een studiebehandeling 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 CK verhogingen > 10x de bovengrens van de normaalwaarde en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan in klinische studies 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 Krka en overweeg een alternatieve behandeling.

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

Lactose intolerantie

Rosuvastatine Krka filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine

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

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

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme niet bekend is, kan het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). In een farmacokinetische studie bijvoorbeeld was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een verhoging van de steady-state rosuvastatine AUC en C_{max} met respectievelijk ongeveer driemaal en zevenmaal. Het gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen nadat zorgvuldig overweging van aanpassingen van de doseringen rosuvastatine op basis van de te verwachten verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipideverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een 2-voudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipideverlagende doseringen (> of gelijk aan 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur), welke gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers worden gegeven, verhogen het risico op myopathie, vermoedelijk omdat zij, wanneer zij alleen worden gegeven, myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

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

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

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

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

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 meer is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering rosuvastatine van 5 mg. De maximale dagelijkse dosering 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 dosering van 40 mg rosuvastatine, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel, zoals 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).

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

Als wordt vastgesteld dat het geneesmiddel de AUC van rosuvastatine minder dan 2-voudig verhoogt, hoeft de startdosis niet te worden verlaagd, maar is voorzichtigheid geboden als de rosuvastatine dosis

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

boven 20 mg wordt verhoogd.

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

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg enkele dosis	3,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg enkele dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir 400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
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 ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Eltrombopag 75 mg d.d, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg, d.d., 14 dagen	1,2-voud ↑**
Afname van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Erythromycine 500 mg q.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓

*Data weergegeven als x-voudige verandering representeren een eenvoudige verhouding tussen

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeren het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine.

Een toename is weergegeven als “↑”, een afname is weergegeven als “↓”

** Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende rosuvastatine doseringen, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.

AUC = area onder de curve, d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d.= viermaal daags.

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUCverhouding van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening: Aleglitazar 0,3 mg 7-daagse dosering; fenofibraat 67 mg t.d.d. 7-daagse dosering; fluconazol 200 mg d.d. 11- daagse dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg b.d.d. 8-daagse dosering; ketoconazol 200 mg b.d.d. 7-daagse dosering; rifampicine 450 mg d.d. 7-daagse dosering; silymarine 140 mg t.d.d. 5-daagse dosering.

Effect van rosuvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Vitamine-K-antagonisten: Evenals met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine-K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een ander coumarine-anticoagulans) het starten van een behandeling met Rosuvastatine Krka of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de “International Normalised Ratio” (INR). Staken of verlagen van de dosering van Rosuvastatine Krka kan resulteren in een daling van de INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR adequaat op 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 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 hormonale substitutietherapie 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: Het risico op myopathie inclusief rbdomyolyse kan worden verhoogd door de 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 rbdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Als de behandeling met systemische fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet rosuvastatine worden gestaakt gedurende behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine Krka is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Zwangerschap

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Gezien cholesterol en andere producten van de cholesterolbiosynthese essentieel zijn voor de

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

ontwikkeling van de foetus doen de mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA-reductase de voordelen van de behandeling tijdens de zwangerschap teniet. Dierstudies 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

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van rosuvastatine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties aan bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); Zeer zelden ($< 1/10\ 000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op data van klinische studies en post-marketing activiteiten.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	/	/	Trombocytopenie	/	/
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	/	/	Overgevoelighedeacties, waaronder angio-oedeem	/	/
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹	/	/	/	/
<i>Psychische stoornissen</i>	/	/	/	/	Depressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid	/	/	Polyneuropathie Geheugenvrles	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

studies en post-marketing ervaring tot op heden, heeft geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte.

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

Effecten op de skeletspieren: Effecten op de skeletspieren zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (met inbegrip van myositis) en zelden rhabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, en in het bijzonder met doseringen > 20 mg.

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

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

Volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:

- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4)

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Farmacotherapeutische categorie: Lipidemodificerend middel, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA07.

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzyme-A in mevalonaat 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, waarmee de opname en het katabolisme van LDL versterkt wordt en rosuvastatine remt 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, totaal C/HDL-C en non-HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoAI ratio's.

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

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

Binnen 1 week na start van de therapie wordt een therapeutisch effect 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 werkzaam bij volwassenen met hypercholesterolemie eventueel gecombineerd met hypertriglyceridemie. Dit is onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd. Rosuvastatine is ook effectief in speciale populaties zoals bij patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

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

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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

In een open-labelstudie, met opgelegd titratieschema, werden 42 patiënten (waarvan 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiale hypercholesterolemie doseringen van 20 tot 40 mg rosuvastatine beoordeeld. 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 multicentrische, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie (METEOR) werden 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico voor coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham risico <10% gedurende 10 jaar), met een gemiddelde LDL-C-waarde van 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), maar met een subklinische atherosclerose (gedetecteerd aan de hand van de intima-media-diktemeting ((IMD-meting) van de halsslagaders) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine of placebo eenmaal per dag gedurende 2 jaar. Rosuvastatine vertraagde op significante wijze de progressiesnelheid van de maximale IMD voor de 12 plaatsen op de halsslagaders in vergelijking met placebo met $-0,0145$ mm/jaar [95%-betrouwbaarheidsinterval $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. De verandering ten opzichte van de basiswaarde bedroeg $-0,0014$ mm/jaar ($-0,12\%$ /jaar (niet significant) onder rosuvastatine in vergelijking met een progressie van $+0,0131$ mm/jaar ($1,12\%$ /jaar ($p < 0,0001$)) onder placebo. Er werd nog geen directe correlatie tussen een afname van IMD van de halsslagaders en een reductie van het risico van cardiovasculaire voorvallen aangetoond. De populatie die werd bestudeerd in de METEOR-studie heeft een laag risico voor coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor een behandeling met rosuvastatine 40 mg. De 40 mg dosis mag enkel worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

In de JUPITER studie (“Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin”), werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van ernstige atherosclerotische cardiovasculaire incidenten bestudeerd bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

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

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

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

In de JUPITER studie stopten 6,6% van de patiënten behandeld met rosuvastatine en 6,2% behandeld met placebo het gebruik van de studiemedicatie ten gevolge van een bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen en die tot het stopzetten van de behandeling leidden waren: myalgie (0,3% rosuvastatine, 0,2% placebo), abdominale pijn (0,03% rosuvastatine, 0,02% placebo) en uitslag

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

(0,02% rosuvastatine, 0,03% placebo). De vaakst voorkomende bijwerkingen in een ratio groter dan of gelijk aan placebo waren: urineweginfectie (8,7% rosuvastatine, 8,6% placebo), nasofaryngitis (7,6% rosuvastatine, 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine, 6,9% placebo), en myalgie (7,6% rosuvastatine, 6,6% placebo).

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische, placebo-gecontroleerde, 12 weken durende studie (n=176, 97 mannelijk en 79 vrouwelijk) ontvingen patiënten van 10 en met 17 jaar (Tannerstadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-menarche) met heterozygote familiale hypercholesterolemie dagelijks 5, 10 of 20 mg rosuvastatine of placebo. Aansluitend kregen alle deelnemers (n=173, 96 mannelijk en 77 vrouwelijk), gedurende 40 weken dagelijks rosuvastatine (open-label, rosuvastatine dosistitratie fase). Bij de aanvang van de studie waren circa 30% van de patiënten van de leeftijd 10 tot en met 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in respectievelijk Tanner stadium II, III, IV en V.

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

Aan het eind van de 40 weken, open-label, titratie tot doelstelling, met doseringen tot een maximum van 20 mg eenmaal daags, hadden 70 van de 173 patiënten (40,5%) de 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 familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 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 met een leeftijd van 6 tot en met 9 jaar (n=64) konden getitreerd worden tot een maximale dosering van 10 mg, eenmaal daags en patiënten met een leeftijd van 10 tot en met 17 jaar (n=134) tot een maximale dosering 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 lipoproteïnevariabelen: 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 lipiderespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, cross-over studie met eenmaal daags 20 mg versus placebo, bij 14 kinderen en adolescenten (leeftijd 6 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. De studie omvatte een actieve, vier weken durende dieet-lead-in fase gedurende dewelke de patiënten werden

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

behandeld met 10 mg rosuvastatine, een cross-over fase bestaande uit een behandelperiode van 6 weken met 20 mg rosuvastatine voorafgegaan of gevolgd door een behandelperiode van 6 weken met placebo, en een 12 weken durende onderhoudsfase gedurende dewelke alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe of een aferese therapie ondergingen, zetten deze behandeling voort tijdens de volledige duur van de studie.

Een statistisch significante ($p=0,005$) afname van LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl of 2,2 mmol/l) is waargenomen na een behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. Statistisch significante afnames van totaal cholesterol (20,1%, $p=0,003$), non HDL-C (22,9%, $p=0,003$) en ApoB (17,1%, $p=0,024$) zijn waargenomen. Afnames van TG, LDL-C/HDL-C, totaal cholesterol/HDL-C, non HDL-C/HDL-C en ApoB/ApoA-1 zijn ook waargenomen na een behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. De afname van LDL-C na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine na een behandeling van zes weken met een placebo, bleef behouden gedurende 12 weken continue therapie. Eén patiënt had een verdere vermindering van LDL-C (8,0%), Totaal -C (6,7%) en niet-HDL-C (7,4%) na 6 weken behandeling met 40 mg na de titratie.

Tijdens een uitgebreide open-label behandeling bij 9 van deze patiënten met 20 mg rosuvastatine gedurende maximaal 90 weken bleef de LDL-C-reductie gehandhaafd in het bereik van -12,1% tot -21,3%.

Bij de 7 evalueerbare kinderen en adolescenten (leeftijd 8 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie uit de open-label studie met opgelegd titratie-schema (zie hierboven), was het percentage reductie van het LDL-C (21,0%), totaal cholesterol (19,2%) en non-HDL-C (21%) ten opzichte van de aanvangswaarde na 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg consistent met wat werd waargenomen in bovenvermelde studie bij kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rosuvastatine in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, primaire gemengde (gecombineerde) dyslipidemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over 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.

Biotransformatie

Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. *In vitro* metabolismestudies, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor cytochroom-P450-gemedieerd metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste betrokken iso-enzym, 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

klinisch inactief kan worden beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA-reductaseremmeractiviteit.

Eliminatie

Ongeveer 90% van de dosering rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de 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-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/non-lineariteit

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

Speciale populaties:

Leeftijd en geslacht

Er was geen klinisch relevant effect van leeftijd of geslacht op de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen. De blootstelling bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie blijkt gelijkaardig te zijn aan die van volwassen vrijwilligers met dyslipidemie of lager (zie verder "Pediatrische populatie").

Ras

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

In klinisch onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is er geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh-scores van 7 of lager. Echter bij twee patiënten met Child-Pugh-scores van 8 en 9 is een toename van de systemische blootstelling waargenomen die tenminste verdubbeld is in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh-scores. Er is geen ervaring bij patiënten met Child-Pugh-scores hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme

Dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP-transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1- (AOTP1B1) en/of ABCG2- (BCRP) genetische polymorfieën bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA is geassocieerd met een grotere rosuvastatine

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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

Pediatrische patiënten

Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar of 6 tot en met 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is met of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De rosuvastatine blootstelling was voorspelbaar wat betreft dosering en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit laten geen speciaal risico voor de mens zien. Specifieke testen naar de effecten op hERG werden niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen in dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische dosering. In studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet bij apen werd in mindere mate een effect op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd bovendien toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen als gevolg. Deze effecten werden waargenomen, bij voor de moeder toxische doseringen bij een systemische blootstelling welke enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau lag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Rood ijzeroxide (E172) - alleen in 5 mg filmomhulde tabletten
Geel ijzeroxide (E172) - alleen in 10 mg en 40 mg filmomhulde tabletten

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

3 jaar

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rosuvastatine Krka is verkrijgbaar in doosjes met 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC//Al).

Rosuvastatine Krka is verkrijgbaar in doosjes met 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen (OPA/Al/PVC//Al).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

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

Rosuvastatine Krka 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118573
Rosuvastatine Krka 10 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118575
Rosuvastatine Krka 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118576
Rosuvastatine Krka 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118577

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 12 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 oktober 2023