

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rovast 5 mg, filmomhulde tabletten
Rovast 10 mg, filmomhulde tabletten
Rovast 20 mg, filmomhulde tabletten
Rovast 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rovast 5 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg rosuvastatine, als rosuvastatinecalcium.

Rovast 10 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine, als rosuvastatinecalcium.

Rovast 20 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine, als rosuvastatinecalcium.

Rovast 40 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine, als rosuvastatinecalcium.

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat.

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 101,86 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 96,79 mg lactosemonohydraat.

Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 193,57 mg lactosemonohydraat.

Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 174,98 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rovast 5 mg, filmomhulde tabletten:

Gele, ronde, biconvexe tablet, met 'ROS' en '5' onder elkaar gegraveerd op de ene zijde en niets op de andere zijde, met een diameter van 7 mm.

Rovast 10 mg, filmomhulde tabletten:

Roze, ronde, biconvexe tablet, met 'ROS' en '10' onder elkaar gegraveerd op de ene zijde en niets op de andere zijde, met een diameter van 7 mm.

Rovast 20 mg, filmomhulde tabletten:

Roze, ronde, biconvexe tablet, met 'ROS' en '20' onder elkaar gegraveerd op de ene zijde en niets op de andere zijde, met een diameter van 9 mm.

Rovast 40 mg, filmomhulde tabletten:

Roze, ovale, biconvexe tablet, met 'ROS' op de ene zijde en '40' op de andere zijde, met afmetingen 6,8 x 11,4 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 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 aferese) of als zulke behandelingen niet zijn aangewezen.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alvorens de behandeling te starten dient de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen dat tijdens de behandeling dient te worden voortgezet.

Dosering

De dosering dient individueel te worden bepaald afhankelijk van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt met gebruikmaking van de vigerende consensus richtlijnen.

Wijze van toediening

Rovast is voor orale toediening. Het kan worden ingenomen op elk moment van de dag, met of zonder voedsel.

Behandeling van hypercholesterolemie

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

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Tijdens de studie naar het reduceren van cardiovasculaire voorvallen werd een éénmaaldaagse dosering van 20 mg gegeven (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

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

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

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

- Bij kinderen van 6 tot 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 hypercholesterolemie

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

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

De ervaring met doseringen anders dan 20 mg in deze populatie is beperkt. De 40 mg tablet is niet geschikt voor gebruik door kinderen.

Kinderen 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 Rovast afgeraden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik door ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met een Child-Pugh score van 7 of lager waargenomen. Een toegenomen systemische blootstelling is echter wel waargenomen in patiënten met een Child-Pugh score van 8 en 9 (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Rovast is gecontraïndiceerd in patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten zijn verhoogde plasmaspiegels 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.

Genetisch polymorfisme

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen 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 Rovast 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 OAT1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) wanneer Rovast 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 rubriek 4.4 en 4.5). Indien mogelijk dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen en indien nodig dient te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met Rovast. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rovast onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de Rovast dosering nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rovast is gecontraïndiceerd

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

De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. 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

Myasthenia gravis of oculaire myasthenie

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 Rovast moet worden stopgezet in geval van verergering van de

symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van rosuvastatine. Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met Rovast en overweeg een alternatieve behandeling.

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

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen Rovast, met name 40 mg. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige nierproblemen hoger is bij de 40 mg dosering. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routinecontrole 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 waargenomen bij patiënten die met Rovast werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg. Zeer zelden zijn gevallen van rabdomyolyse waargenomen bij het gebruik van ezetimibe in combinatie met HMG-CoA reductase remmers. Een farmacodynamische interactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5) en voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gecombineerd gebruik.

Evenals met andere HMG-CoA reductase remmers is uit post-marketing gebruik gebleken, dat het aantal meldingen van rabdomyolyse geassocieerd met Rovast hoger is bij de 40 mg dosering.

Creatinefosfokinase metingen

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

Voor de behandeling

Rovast, evenals andere HMG-CoA reductase remmers, dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse.

Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie;
- hypothyroïdie;
- persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in 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 overwogen te worden in relatie tot het voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegels significant zijn toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten dienen te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. CK spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK spiegels duidelijk zijn verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als CK spiegels $\leq 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK spiegels weer normaliseren, dan dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Rovast of van een alternatieve HMG-CoA reductase remmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie gemeld tijdens 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 discontinuëren van de statinetherapie aanhouden.

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

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

Rovast dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening mogelijk wijzend op myopathie of waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rabdomyolyse (bijvoorbeeld sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

Effecten op de lever

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

Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient Rovast te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Uit post-

marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) hoger is bij de 40 mg dosering.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Rovast te starten.

Ras

Bij Aziatische patiënten laten farmacokinetische studies een toegenomen blootstelling zien in vergelijking met Kaukasiërs (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Proteaseremmers

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

Lactose intolerantie

Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Interstitiële longaandoening

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

Diabetes Mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop 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.

In de JUPITER studie was de gerapporteerde frequentie van diabetes mellitus 2,8% voor rosuvastatine en 2,3% voor placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Pediatrische patiënten

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

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

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 Rovast 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 7-maal hogere rosuvastatine-AUC's waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie Tabel 1). Rovast 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 mechanisme van interactie niet geheel bekend is, kan gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). In een farmacokinetische studie werd bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) aan gezonde vrijwilligers geassocieerd met een ongeveer drie- en zevenvoudige verhoging van respectievelijk de AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van Rovast en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na een zorgvuldige afweging van doseringsaanpassingen van Rovast, gebaseerd op de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende producten: Gelijktijdig gebruik van Rovast 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 lipiden-verlagende doseringen van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA reductase remmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, mogelijk omdat zij wanneer zij alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is 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 Rovast 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, met betrekking tot bijwerkingen, tussen Rovast en ezetimibe kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Antacida: Gelijktijdige toediening van Rovast 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 Rovast werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

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

Ticagrelor: Ticagrelor kan de uitscheiding van rosuvastatine door de nieren beïnvloeden, waardoor het risico op opstapeling van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft

gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot een verminderde nierfunctie, verhoogde CK-spiegel en rbdomyolyse.

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook Tabel 1): Wanneer het noodzakelijk is om Rovast gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de Rovast dosering te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of meer is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering Rovast van 5 mg. De maximale dagelijkse dosering Rovast 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 Rovast, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel. Bijvoorbeeld een 20 mg dosis Rovast met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg dosis Rovast 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 Rovast hoger is dan 20 mg.

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

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

Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg, d.d., 14 dagen	1.2-voud ↑**
Afname 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 representeert een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeert het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine. Een toename is weergegeven als “↑” en een afname is weergegeven als “↓”.

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

AUC = area Under Curve, d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d.= viermaal daags.

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

Aleglitazar 0,3 mg 7 dagen dosering; Fenofibraat 67 mg 7 dagen t.d.d. dosering; Fluconazol 200 mg 11 dagen d.d. dosering; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen b.d.d. dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dagen b.d.d. dosering; Rifampine 450 mg 7 dagen d.d. dosering; Silymarine 140 mg 5 dagen t.d.d. dosering.

Effect van rosuvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Vitamine K antagonisten: Evenals met andere HMG-CoA reductase remmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een andere coumarine anticoagulans) het starten van een behandeling met Rovast of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Staken of verlagen van de dosering van Rovast kan resulteren in een daling van de INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR adequaat op te volgen.

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

Overige medicatie:

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

Fusidinezuur: Er zijn geen studies uitgevoerd om de interactie tussen rosuvastatine en fusidinezuur vast te stellen. Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet Rovast worden gestaakt gedurende de 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

Rovast is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

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

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

De bijwerkingen van Rovast zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met Rovast 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 van de bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Zeer zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie

<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen</i>					Hoest Dyspneu
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Obstipatie Misselijkheid Abdominale pijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoening en</i>		Pruritus Huiduitslag Urticaria			Stevens-Johnson syndroom Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spierruptuur	Arthralgie	Pees-aandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
<i>Nier- en Urinewegaandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Gevoel van zwakte				Oedeem

¹ De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter glucose \geq 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

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

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een ‘dipstick test’ waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuiving van de urine-eiwit dipstick-testuitslag van “afwezig of sporen” naar “++” of meer is waargenomen bij < 1 % van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg en bij ongeveer 3 % van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van “afwezig of sporen” tot “+” werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare data, uit klinische studies en post-marketing ervaring, heeft geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met rosuvastatine en klinische studies tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op skeletspieren

Effecten op de skeletspieren zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg.

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

Effecten op de lever

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

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij het gebruik van sommige statines:

- seksuele disfunctie,
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte (voornamelijk bij langdurige behandeling) (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductase remmers, ATC-code: C10AA07

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym 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. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rovast is effectief bij volwassenen met hypercholesterolemie eventueel gecombineerd met hypertriglyceridemie. Dit is onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd. Rosuvastatine is ook effectief bij speciale patiëntgroepen zoals patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

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

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

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

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

In een multi-centrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie (METEOR), zijn 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico op 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 subklinische atherosclerose (bepaald d.m.v. de intima-media-diktemeting (IMD-meting)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo, gedurende twee jaar. Rosuvastatine vertraagde de progressie van de maximale IMD-dikte van de 12 plaatsen van de halsslagader significant in vergelijking met placebo met $-0,0145$ mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval $-0,0196, -0,0093$; $p < 0,0001$]. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was $-0,0014$ mm/jaar ($-0,12\%$ per jaar (niet significant)) voor rosuvastatine in vergelijking met een progressie van $+0,0131$ mm/jaar ($1,12\%$ per jaar ($p < 0,0001$)) voor placebo. Een directe correlatie tussen IMD-afname en reductie van het risico op cardiovasculaire voorvallen is nog niet aangetoond. De studiepopulatie van METEOR bestond uit patiënten met een laag risico op coronaire hartziekte en is niet representatief voor de populatie waar rosuvastatine 40 mg voor is bedoeld. De 40 mg dosering dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een verhoogd cardiovasculair risico (zie rubriek 4.2).

Tijdens de “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatine” (JUPITER) studie, werd het effect van rosuvastatine op de prevalentie van ernstige atherosclerotische cardiovasculaire voorvallen beoordeeld bij 17802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar). Deelnemers aan de studie werden willekeurig verdeeld in twee groepen die placebo ($n=8901$) of eenmaaldaags 20 mg rosuvastatine ($n=8901$) ontvingen en daarna werden gevolgd voor een gemiddelde tijdsduur van 2 jaar.

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

In een post-hocanalyse van een hoog-risicosubpopulatie met een baseline Framingham risicoscore $> 20\%$ (1558 patiënten) werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, beroerte en hartinfarct ($p=0,028$) waargenomen bij de rosuvastatinebehandeling versus placebo. De absolute risicoreductie, uitgedrukt in het aantal voorvallen per 1000 patiënt-jaren, was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoog-risicogroep ($p=0,193$). In een post-hocanalyse van een hoog-risicosubgroep van patiënten (9302 patiënten) met een baseline SCORE-risico $\geq 5\%$ (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven 65 jaar werden ingesloten), werd een significante reductie waargenomen van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct ($p=0,0003$) bij de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie, uitgedrukt in het aantal voorvallen, was 5,1 per 1000 patiënt-jaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoog-risicogroep ($p=0,076$).

In de JUPITER-studie stopte 6,6 % van de rosuvastatinepatiënten en 6,2% van de placebopatiënten met de studiemedicatie ten gevolge van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot uitvallen waren: myalgie (0,3% rosuvastatine en 0,2% placebo), buikpijn (0,03% rosuvastatine en 0,02% placebo) en uitslag (0,02% rosuvastatine en 0,03% placebo). De meest voorkomende bijwerkingen met een frequentie groter dan of gelijk aan placebo waren urineweginfectie (8,7% rosuvastatine en 8,6% placebo), nasofaryngitis (7,6% rosuvastatine en 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine en 6,9% placebo) en myalgie (7,6% rosuvastatine en 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 tot en met 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-menarche) met familiale hypercholesterolemie dagelijks 5, 10 of 20 mg of placebo. Aansluitend kregen alle deelnemers (n=173, 96 mannelijk en 77 vrouwelijk), gedurende 40 weken 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, titratiefase, 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 (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 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, maand 24: 124 mg/dl), en -35% (Baseline: 241 mg/dl, maand 24: 153 mg/dl).

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerde eveneens in statistisch 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 lipidenrespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine, werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, cross-over studie, met 20 mg eenmaal daags versus placebo, in 14 kinderen en adolescenten (met een leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. De studie omvatte een actieve, vier weken durende introductiefase van een behandeling met een dieet en 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 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 volgend op een behandeling van zes weken met 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 (van 8 tot en met 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie uit de open-label studie met opgelegd titratieschema (zie hierboven), waren de procentuele afnames van LDL-C (21,0%), totaal cholesterol (19,2%), en non-HDL-C (21,0%) vanaf baseline, na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine, consistent met hetgeen waargenomen in de eerder vermeldde studie in kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel welke rosuvastatine bevat 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 cholesterol synthese en de klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Rosuvastatine wordt voor ongeveer 90% aan plasma-eiwitten gebonden, met name aan albumine.

Biotransformatie

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

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-eliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatie-halfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doseringen. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Evenals bij andere HMG-CoA reductase remmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineariteit

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

Speciale populaties:

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

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse) laten farmacokinetische studies ongeveer een 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} zien in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indische patiënten laten een verhoging van ongeveer 1,3-keer zien in de mediane AUC en C_{max} . Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een 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 ($CrCl < 30$ 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 was de plasmaconcentratie van rosuvastatine bij steady state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In klinisch onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh 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 reductase remmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfieën bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2c.421AA is geassocieerd met een grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten waarvan bekend is dat zij deze polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering Rovast 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 zijn niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen in dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische doseringen.

In studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet bij apen werd in mindere mate een effect op de

galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen als gevolg. Deze effecten werden waargenomen, bij voor de moeder toxische doseringen (systemische blootstelling enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose PH-101

Colloïdaal watervrij silicium

Crospovidon Type A

Microkristallijne cellulose PH-102

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Rovast 5 mg, filmomhulde tabletten:

Gele Opadry II 33K12488, bevattend: hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine, geel ijzeroxide (E 172)

Rovast 10 mg, filmomhulde tabletten:

Roze Opadry II 33K94423, bevattend: hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine, rood ijzeroxide (E 172)

Rovast 20 mg, filmomhulde tabletten:

Roze Opadry II 33K94423, bevattend: hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine, rood ijzeroxide (E 172)

Rovast 40 mg, filmomhulde tabletten:

Roze Opadry II 33K94424, bevattend: hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine, rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Maddox Pharma Swiss B.V.
Wilhelminapark 17
2342 AD Oegstgeest
Nederland

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

Rovast 5 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 122208
Rovast 10 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 122214
Rovast 20 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 122215
Rovast 40 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 122216

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 21 februari 2023.