

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine SUN 5 mg harde capsules
Rosuvastatine SUN 10 mg harde capsules
Rosuvastatine SUN 20 mg harde capsules
Rosuvastatine SUN 40 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rosuvastatine SUN 5 mg harde capsules
Elke harde capsule Rosuvastatine SUN bevat rosuvastatinecalcium, overeenkomend met 5 mg rosuvastatine.

Rosuvastatine SUN 10 mg harde capsules
Elke harde capsule Rosuvastatine SUN bevat als rosuvastatinecalcium, overeenkomend met 10 mg rosuvastatine.

Rosuvastatine SUN 20 mg harde capsules
Elke harde capsule Rosuvastatine SUN bevat als rosuvastatinecalcium, overeenkomend met 20 mg rosuvastatine.

Rosuvastatine SUN 40 mg harde capsules
Elke harde capsule Rosuvastatine SUN bevat als rosuvastatinecalcium, overeenkomend met 40 mg rosuvastatine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Rosuvastatine SUN 5 mg harde capsules
Opake harde gelatinecapsule, maat '3' met perzikkleurige dop/offwhite romp, bedrukt met "5" op de romp in zwarte inkt, gevuld met bolvormige en/of halfbolvormige geelgekleurde korrels.

Rosuvastatine SUN 10 mg harde capsules
Opake harde gelatinecapsule, maat '3' met koelgrijze dop/offwhite romp, bedrukt met "10" op de romp in zwarte inkt, gevuld met bolvormige en/of halfbolvormige geelgekleurde korrels.

Rosuvastatine SUN 20 mg harde capsules
Opake harde gelatine capsule, maat '1' met roze dop/offwhite romp, bedrukt met "20" op de romp in zwarte inkt, gevuld met bolvormige en/of halfbolvormige geelgekleurde korrels.

Rosuvastatine SUN 40 mg harde capsules
Opake harde gelatine capsule, maat '0el' met blauwe dop/offwhite romp, bedrukt met "40" op de romp in zwarte inkt, gevuld met bolvormige en/of halfbolvormige geelgekleurde korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde (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 van 6 jaar of ouder 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 van wie 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. 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 consensusrichtlijnen.

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

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering voor zowel statine-naïeve patiënten als patiënten die geswitcht worden van een andere HMG-CoA-reductaseremmer is éénmaal daags 5 of 10 mg. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt, als met het toekomstig cardiovasculaire risico, als met het potentiële risico van bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig kan na 4 weken de dosering worden aangepast naar het volgende niveau (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 eenmaal daagse dosering van 20 mg gegeven (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Pediatrisch gebruik mag alleen door specialisten worden uitgevoerd.

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

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

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

Een startdosering van eenmaals daags 5 tot 10 mg, afhankelijk van leeftijd, gewicht en eerder gebruik van statines, wordt geadviseerd. Titratie tot de maximale dosering van eenmaal daags 20 mg dient uitgevoerd te worden op geleide van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrische patiënten, overeenkomstig met de pediatrische behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voorafgaand aan de behandeling met rosuvastatine. Het dieet dient tijdens de behandeling met rosuvastatine te worden voortgezet.

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

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

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Gebruik door ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten met 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 bij patiënten met 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 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 Child-Pugh scores hoger dan 9. Rosuvastatine is gecontraïndiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is een toegenomen systemische blootstelling waargenomen (zie rubriek 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 rosuvastatineblootstelling (zie rubriek 5.2). Bij patiënten van wie 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).

Wijze van toediening

De capsules kunnen als intacte capsule worden toegediend of de inhoud ervan kan vóór orale toediening over zacht voedsel, bijvoorbeeld appelmoes, worden gestrooid (zie hieronder voor instructies). De korrels kunnen ook via een nasogastrische sonde worden toegediend (zie hieronder voor instructies).

Rosuvastatine SUN innemen met zacht voedsel (appelmoes of chocolade-/vanillepudding).

Voor mensen die moeite hebben met het doorslikken van capsules kan dit middel als volgt met zacht voedsel (appelmoes of chocolade-/vanillepudding) worden gegeven:

1. Open voorzichtig de Rosuvastatine SUN capsule.
2. Sprengel de korrels die in de capsule zitten over 1 theelepel zacht voedsel (zoals appelmoes of chocolade-/vanillepudding).
3. Slik binnen 60 minuten het mengsel van geneesmiddel en voedsel door en drink ten minste 240 ml water (na het doorslikken van het gesprengelde geneesmiddel). **Kauw niet op de korrels.**
4. Bewaar een mengsel van geneesmiddel en voedsel niet voor later gebruik. Gooi restanten van het mengsel van geneesmiddel en voedsel weg.

Toediening van Rosuvastatine SUN via een nasogastrische sonde (NG-sonde) van 8 French of meer, zoals voorgeschreven door uw arts.

Bij mensen bij wie een nasogastrische sonde is geplaatst, kan dit middel als volgt worden toegediend:

1. Kies een spuit met het juiste volume op basis van de toe te dienen dosis Rosuvastatine SUN.
2. De zuiger moet uit de spuit worden verwijderd.
3. De Rosuvastatine SUN-capsule moet voorzichtig worden geopend en de korrels moeten in de cilinder van de spuit worden geleegd.
4. Vervolgens moet water worden toegevoegd aan de korrels in de spuitcilinder. **Gebruik geen andere vloeistoffen.**
5. Hierna moet de zuiger worden teruggeplaatst en de spuit gedurende 15 seconden krachtig worden geschud.
6. De spuit met de schroefdraadtip moet worden bevestigd aan een nasogastrische sonde (≥ 8 French), afhankelijk van de leeftijd van de patiënt.
7. Het mengsel moet direct via de nasogastrische sonde in de maag worden toegediend. Het mengsel moet niet worden bewaard voor later gebruik. Overgebleven mengsel moet worden weggegooid.

Na toediening van het mengsel moet de nasogastrische sonde met extra water worden gespoeld. Zie rubriek 6.6. voor compatibele NG sondes.

Het aanbevolen doseringsvolume voor het mengen en het spoelen voor elke sterkte is zoals hieronder aangegeven:

<u>Sterkte</u>	<u>Te gebruiken doseringsvolume voor het mengen van korrels</u>	<u>Te gebruiken spoelvolume</u>
5 mg	5 ml	5 ml
10 mg	10 ml	5 ml
20 mg	20 ml	10 ml
40 mg	40 ml	20 ml

Gelijktijdige therapieën

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. 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 rubriek 4.4 en 4.5). Zo mogelijk dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen en indien nodig dient te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met rosuvastatine. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de rosuvastatinedosering nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine 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 verhoging van serumtransaminases en elke verhoging van serumtransaminases van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- bij patiënten met myopathie
- bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gebruiken (zie rubriek 4.5)
- bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken
- 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)
 - hypothyreoïdie
 - persoonlijke of familieanamnese met erfelijke spierziekten
 - musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA-reductaseremmers of fibraten in anamnese
 - alcoholmisbruik
 - situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden
 - Aziatische patiënten
 - gelijktijdig gebruik van fibraten.
- (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend gebleken 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 de skeletspieren

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

Meting van creatinekinase

Creatinekinase (CK) dient niet te worden gemeten na zware lichamelijke activiteit of indien een plausibele alternatieve oorzaak van een toename van CK aanwezig is, die de interpretatie van de uitkomst kan beïnvloeden. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegels significant verhoogd is (> 5 x ULN) dient binnen 5-7 dagen een bevestigende test te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

Voor de behandeling

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

Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familieanamnese met erfelijke spierziekten
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA-reductaseremmers of fibraten in anamnese
- alcoholmisbruik
- leeftijd ouder dan 70 jaar
- situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden (zie rubriek 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 is verhoogd (> 5 x ULN) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling

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

Zeer zelden is er immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatinekinasespiegels, welke aanhouden ondanks het stopzetten van de statinetherapie.

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

In klinische onderzoeken, bij een gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspieren gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica werd een toename van de incidentie van myositis en myopathie waargenomen. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA-reductaseremmers. Daarom wordt de combinatie van rosuvastatine met gemfibrozil niet aanbevolen. 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 rubriek 4.5 en 4.8).

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

Rosuvastatine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die mogelijk wijst 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).

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 SUN en overweeg een alternatieve behandeling.

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

Effecten op de lever

Rosuvastatine dient, net als 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 vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling leverfunctietesten uit te voeren. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde dient behandeling met rosuvastatine te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) hoger is bij de 40 mg dosering.

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

Ras

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

Proteaseremmers

Bij proefpersonen die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir werd 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 plasmaconcentraties bij aanvang van de behandeling en bij verhoging van de dosering van rosuvastatine bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de rosuvastatine dosering wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5)

Interstitiële longziekte

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 17 jaar die werden behandeld met rosuvastatine, is beperkt tot een periode van twee jaar. Na een studiedeelname gedurende twee 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 creatinekinase verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan in klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.8).

Rosuvastatine SUN bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Rosuvastatine SUN bevat mannitol

Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel). Het wordt beschouwd als „glutenvrij” en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine

Remmers van transporteiwitten

Rosuvastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, inclusief de leveropnametransporter OATP1B1 en efflux-transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde rosuvastatine plasmaconcentratie en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Ciclosporine

Gedurende gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine werden gemiddeld zevenmaal hogere plasmaconcentraties rosuvastatine 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 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 rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na een zorgvuldige afweging van doseringsaanpassingen van rosuvastatine, gebaseerd op de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten

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

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

Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doseringen van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag) verhogen, wanneer ze gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers worden gegeven, het risico op myopathie, mogelijk omdat ze alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubriek 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

Ezetimibe

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

Antacida

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacida-suspensie die aluminium en

magnesiumhydroxide bevatte, leidde tot een afname van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Erythromycine

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erythromycine leidde tot een daling van de AUC met 20% en een daling van 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 renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, waardoor het risico op accumulatie van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot vermindering van de nierfunctie, een verhoogde CK spiegel en rabdomyolyse.

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.

Start met een eenmaal daagse dosering rosuvastatine van 5 mg wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer tweevoudig of hoger is. De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine dient dusdanig te worden aangepast, dat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel. Bijvoorbeeld een 20 mg dosis rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg dosis rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige toename)

Als wordt waargenomen dat het geneesmiddel de AUC van rosuvastatine met minder dan het tweevoudige verhoogt, hoeft de startdosis niet te worden verlaagd, maar voorzichtigheid is geboden bij verhoging van de dosis rosuvastatine boven 20 mg.

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

Tweevoudige of meer dan tweevoudige stijging van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering in 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-voudig ↑
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voudig ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voudig ↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voudig ↑

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voudig ↑
Roxadustat 200 mg q.o.d.	10 mg, enkele dosis	2,9-voudig ↑
Velpatasvir 100 mg	d.d. 10 mg, enkele dosis	2,7-voudig ↑
Momelotinib 200 mg d.d., 6 dagen	10 mg, enkele dosis	2,7-voudig ↑
Ticagrelor 90 mg b.d.d., 2 dagen	10 mg, enkele dosis	2,6-voudig ↑
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-voudig ↑
Teriflunomide, Leflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voudig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voudig ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voudig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voudig ↑
Capmatinib 400 mg b.d.d.	10 mg, enkele dosis	2,1-voudig ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voudig ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2,0-voudig ↑
Tafamidis 61 mg b.d.d op Dag 1 & 2, gevolgd door d.d op Dag 3 tot 9	10 mg, enkele dosis	2,0-voudig ↑
Febuxostat 120 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voudig ↑
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voudig ↑
Minder dan tweevoudige stijging van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering in rosuvastatine AUC*
Eltrombopag 75 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voudig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voudig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voudig ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voudig ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	**1,4-voudig ↑
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg d.d., 14 dagen	**1,2-voudig ↑
Afname van de AUC van rosuvastatine		
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 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 als '↓'.

**Er zijn verschillende interactiestudies uitgevoerd met verschillende rosuvastatinedoseringen; in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.

AUC = Area Under Curve (gebied onder de curve); d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d. = driemaal daags; q.d.d. = viermaal daags; q.o.d. = om de andere dag

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

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan het starten van de behandeling of het verhogen van de dosering van rosuvastatine bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine of een ander coumarine-anticoagulans) leiden tot een verhoging van de International Normalised Ratio (INR). Staken of verlagen van de dosering van rosuvastatine kan resulteren in een daling van INR. In zulke situaties is het wenselijk INR adequaat te volgen.

Orale anticonceptiva/ 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%. Bij het kiezen van een dosering van een oraal anticonceptivum dient rekening te worden gehouden 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 deze combinatie echter veel gebruikt bij vrouwen en werd deze goed verdragen.

Overige geneesmiddelen

Digoxine

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch 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 verhoogd worden door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De omvang van interacties bij pediatrische patiënten is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Cholesterol en andere producten van de cholesterol synthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA-reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens zwangerschap teniet. Dierexperimentele studies verschaffen beperkt bewijs voor

reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit product, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

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 op grond van 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 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, stopte met het onderzoek vanwege bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de volgende tabel is het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine weergegeven, op grond van gegevens 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 op grond van gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfesysteem-aandoeningen			Thrombocytopenie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem		
Endocriene aandoeningen	Diabetes mellitus ¹				
Psychische stoornissen					Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries), Myasthenia gravis
Oogaandoeningen					Oculaire myasthenie

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					Hoest Dyspneu
<i>Maagdarmsel- en seldoeningen</i>	Obstipatie Misselijkheid Buikpijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en galdoeningen</i>			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidsaandoeningen</i>		Pruritus Huiduitslag Urticaria			Stevens-Johnson syndroom, Geneesmiddel enreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en seldoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spierruptuur	Arthralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur, Immungemedieerde necrotiserende myopathie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voortplantingssel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie				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 als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers lijkt de frequentie van de bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren

Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een 'dipstick test' waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuivingen in het urine-eiwit van 'afwezig of sporen' naar '++' of meer werden waargenomen bij $< 1\%$ van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg en bij ongeveer 3% van de patiënten die behandeld werden met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van 'afwezig of sporen' naar '+' werd waargenomen bij een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare data uit klinische onderzoeken en post-marketing ervaring, hebben geen causaal verband kunnen identificeren tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met rosuvastatine en klinische

onderzoeksdata tonen aan dat de prevalentie hiervan laag is.

Effecten op de skeletspieren

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

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK-spiegels is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruiken; de meerderheid van de gevallen was 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

Net als bij 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.

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) is 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.

Melden 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-reductaseremmers, ATC-code: C10A A07

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coënzym A omzet in mevalonzuur, een

voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van cholesterol.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname en afbraak van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten

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

Tabel 3 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 één week na start van de therapie wordt therapeutisch effect behaald en binnen twee weken wordt 90% van het maximale effect bereikt. Binnen 4 weken wordt meestal het maximale effect bereikt en dit blijft daarna gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Uit gepoolde fase III gegevens blijkt dat rosuvastatine bij de meerderheid van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddelde uitgangswaarden van LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) effectief is bij de behandeling naar de streefwaarde, zoals geformuleerd door de European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Ongeveer 80% van de patiënten die 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 rosuvastatine. Alle 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 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 bij het verhogen van HDL-C spiegels wanneer het in combinatie met nicotinezuur wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd klinische onderzoek (METEOR), werden 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico op coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham 10 jaars risico < 10%), met een gemiddeld LDL-C van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), maar met subklinische atherosclerose (bepaald d.m.v. de 'Carotid Intima Media Thickness' (CIMT)) gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo en gevolgd gedurende 2 jaar. Rosuvastatine vertraagde de progressie van de maximale CIMT van de 12 plaatsen van de halsslagader significant in vergelijking met placebo met -0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. 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 CIMT-afname en reductie van het risico op cardiovasculaire aandoeningen is nog niet aangetoond.

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

Tijdens het 'Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin' (JUPITER) onderzoek 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 ingedeeld in twee groepen die placebo ($n=8901$) of eenmaal daags 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 hoogrisico-subpopulatie met een Framingham risicoscore $> 20\%$ (1558 patiënten) als uitgangswaarde werd een significante reductie van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en hartinfarct ($p=0,028$) waargenomen voor de rosuvastatinebehandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen per 1000 patiëntjaren was 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,193$). In een post-hocanalyse van een hoogrisico-subgroep van patiënten (9302 patiënten) met een SCORE-risico $\geq 5\%$ als uitgangswaarde (geëxtrapoleerd zodat ook patiënten boven 65 jaar werden ingesloten), werd een significante reductie waargenomen van het gecombineerde eindpunt overlijden ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, beroerte en myocard infarct ($p=0,0003$) voor de rosuvastatine behandeling versus placebo. De absolute risicoreductie in het aantal voorvallen was 5,1 per 1000 patiëntjaren. De totale mortaliteit was onveranderd in deze hoogrisicogroep ($p=0,076$).

In het JUPITER-onderzoek stopte 6,6% van de rosuvastatinepatiënten en 6,2% van de placebopatiënten met de onderzoeksmedicatie ten gevolge van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling 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 dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd, 12 weken durend onderzoek ($n=176$, 97 mannelijk en 79 vrouwelijk) ontvingen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-menarche) met familiale hypercholesterolemie

dagelijks 5, 10, 20 mg rosuvastatine of placebo. Aansluitend kreeg iedereen (n=173, 96 mannelijk en 77 vrouwelijk) gedurende 40 weken rosuvastatine (open-label, rosuvastatine dosistitratiefase). Bij de aanvang van de studie was circa 30% van de patiënten in de leeftijd 10 tot 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in respectievelijk Tanner stadium II, III, IV en V.

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

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

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

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

Na 24 maanden behandelen met rosuvastatine was de gemiddelde procentuele afname (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde -43% (uitgangswaarde: 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 de uitgangswaarde respectievelijk: -43% (uitgangswaarde: 234 mg/dL, maand 24: 124 mg/dL), -45% (uitgangswaarde: 234 mg/dL, maand 24: 124 mg/dL), en -35% (uitgangswaarde: 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 de uitgangswaarde voor de volgende secundaire lipide en lipoproteïne variabelen: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine werd bestudeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter, cross-over onderzoek, 20 mg eenmaal daags versus placebo, bij 14 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. Het onderzoek omvatte een vier weken durende introductiefase van een behandeling met een dieet en rosuvastatine 10 mg, een cross-over fase bestaande uit een behandelperiode van 6 weken met 20 mg rosuvastatine voorafgegaan of gevolgd door een behandelperiode van 6 weken met placebo, en een 12 weken durende onderhoudsfase waarin alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe- of een afaresebehandeling ondergingen, zetten deze behandeling voort tijdens de studie.

Een statistisch significante ($p=0,005$) reductie van LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL of 2,2 mmol/L) werd 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%, $p=0,024$) werden waargenomen. Reducties van TG, LDL-C/HDL-C, totaal cholesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C en ApoB/ApoA-1 werden ook waargenomen na een

behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. De afname van LDL-C na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine na een behandeling van zes weken met een placebo, hield gedurende 12 weken gecontinueerde behandeling 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 bij 9 van deze patiënten met 20 mg rosuvastatine tot 90 weken, bleef de LDL-C afname in het bereik van 12,1% tot 21,3%.

In de 7 evalueerbare kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie (met een leeftijd van 8 tot 17 jaar) uit het open-label onderzoek met opgelegd titratieschema (zie hierboven) waren de percentuele afnames van LDL-C (21,0%), totaal cholesterol (19,2%), en non-HDL-C (21,0%) in vergelijking met de uitgangswaarde na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine consistent met hetgeen werd waargenomen in het eerder vermelde onderzoek 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 pediatrische 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.

Metabolisme

Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. In vitro metabolisme studies, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor cytochroom P450 gemedieerd metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste betrokken iso-enzym; 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetabooliet 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-reductaseremmer activiteit.

Eliminatie

Ongeveer 90% van de dosering rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de faeces (bestaande uit geabsorbeerd en niet-geabsorbeerd werkzame stof); 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%). Net als 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 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 'Pediatrie patiënten' verderop).

Ras

Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse afkomst) laten farmacokinetische studies ongeveer een tweevoudige toename van de mediane AUC en C_{max} zien in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indiase 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 klinische relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie

In een onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie had milde tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-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 waren de plasmaconcentraties van rosuvastatine bij steady-state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie

Bij een klinisch onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie werd geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh score van 7 of lager. Echter bij twee patiënten met Child-Pugh scores van 8 en 9 werd ten minste een tweevoudige toename van de systemische blootstelling waargenomen 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 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfismen bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA worden geassocieerd met een grotere rosuvastatineblootstelling (AUC) vergeleken met SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering rosuvastatine aanbevolen.

Pediatrie patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit laten geen speciaal risico voor de mens zien. Specifieke testen naar de effecten op hERG zijn niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen in dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische doseringen.

In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet in apen werd in mindere mate een effect op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd testiculaire toxiciteit waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit werd waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen tot gevolg. Deze effecten werden waargenomen bij voor de moeder toxische doseringen, waarbij de systemische blootstelling enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau lag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type B

Mannitol (E421)

Magnesiumoxide (E530)

Ijzeroxide (E172)

Natriumcitraat (E331)

Hypromellose

Polyethyleenglycol 4000 (E1521)

Silicium, colloïdaal gehydrateerd (E551)

Capsuleomhulling

5 mg (maat 3): gelatine, natriumlaurilsulfaat, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide, rood ijzeroxide (E172)

10 mg (maat 3): gelatine, natriumlaurilsulfaat, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172)

20 mg (maat 1): gelatine, natriumlaurilsulfaat, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172)

40 mg (maat 0el): gelatine, natriumlaurilsulfaat, titaandioxide (E171), Briljantblauw FCF (E133)

Drukinkt

5 mg (maat 3): schellak, gedehydrateerde alcohol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, zwart ijzeroxide, kaliumhydroxide, gezuiverd water.

10 mg (maat 3): schellak, gedehydrateerde alcohol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, zwart ijzeroxide, kaliumhydroxide, gezuiverd water.

20 mg (maat 1): schellak, gedehydrateerde alcohol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, zwart ijzeroxide, kaliumhydroxide, gezuiverd water.

40 mg (maat 0el): schellak, gedehydrateerde alcohol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, zwart ijzeroxide, kaliumhydroxide, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

HDPE-falcons: Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rosuvastatine SUN wordt geleverd in blisterverpakkingen en flacons.

OPA/Al/PVC-Aluminiumfolieblisterverpakkingen in doosjes van 28, 30 en 90 harde capsules

HDPE-flacons met PP-schroefdop met 30 en 90 harde capsules.

Elke flacon bevat een buisje met silicagel droogmiddel dat in de flacon moet worden bewaard om uw capsules te beschermen en dat niet mag worden ingeslikt.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Compatibele NG-sondes zijn van PVC, PU en siliconen.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

Rosuvastatine SUN 5 mg harde capsules	RVG 126644
Rosuvastatine SUN 10 mg harde capsules	RVG 126645
Rosuvastatine SUN 20 mg harde capsules	RVG 126646
Rosuvastatine SUN 40 mg harde capsules	RVG 126647

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2021

Datum van verlenging van de vergunning: 29 april 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 september 2025.