1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crestor 5 mg, filmomhulde tabletten.
Crestor 10 mg, filmomhulde tabletten.
Crestor 20 mg, filmomhulde tabletten.
Crestor 40 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: Elke tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium). Elke tablet bevat 94,88 mg lactosemonohydraat.

10 mg: Elke tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium). Elke tablet bevat 91,3 mg lactose monohydraat.

20 mg: Elke tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium). Elke tablet bevat 182,6 mg lactosemonohydraat.

40 mg: Elke tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium). Elke tablet bevat 168,32 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

5 mg: Filmomhulde tablet.
Ronde, geelkleurige tabletten gemerkt met ‘ZD4522’ en ‘5’ aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

10 mg: Filmomhulde tablet.
Ronde, rozekleurige tabletten gemerkt met ‘ZD4522’ en ‘10’ aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

20 mg: Filmomhulde tablet.
Ronde, rozekleurige tabletten gemerkt met ‘ZD4522’ en ‘20’ aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

40 mg: Filmomhulde tablet.
Ovale, rozekleurige tabletten gemerkt met ‘ZD4522’ aan de ene zijde en ‘40’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

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

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

Preventie van cardiovasculaire incidenten

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 huidige consensus richtlijnen.

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

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering is voor zowel statine naïeve patiënten als patiënten die geswitcht worden van een andere HMG-CoA reductaseremmer eenmaal daags 5 of 10 mg oraal. Bij de keuze van een startdosering dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt en 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 verhoogd naar het volgende doseringsniveau (zie rubriek 5.1). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de 40 mg dosering vergeleken met de lagere doseringen (zie rubriek 4.8), dient de maximale dosering van 40 mg alleen te worden overwogen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een verhoogd cardiovasculair risico (met name patiënten met familiaire hypercholesterolemie), die de doelstelling van de behandeling niet bereiken met 20 mg en bij wie een regelmatige controle zal worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door een specialist geadviseerd.

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen

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

Pediatrische patiënten

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

Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tanner stadium < II-V).
Heterozygote familiaire hypercholesterolemie
Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie is de gebruikelijke startdosering 5 mg per dag.
- Bij kinderen van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-10 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 10 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.
- Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

De dosering wordt aangepast in functie 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 voor aanvang van de behandeling met rosuvastatine. Dit dieet dient tijdens de behandeling met rosuvastatine te worden voortgezet.

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

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

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

Kinderen onder de 6 jaar
De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Crestor afgeraden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik door ouderen

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

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. De 40 mg dosering is bij patiënten met matige nierinsufficiëntie gecontraïndiceerd. Het gebruik van Crestor 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 waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh score van 7 of lager. Een toegenomen systemische blootstelling is echter wel waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh score van 8 en 9 (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Crestor is gecontraïndiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is een verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosering bij patiënten van Aziatische oorsprong is 5 mg. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij deze patiënten.

Genetische polymorfie

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

Dosering voor patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

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

Gelijktijdige therapieën

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

4.3 Contra-indicaties

- bij patiënten met overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen 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 krijgen (zie rubriek 4.5)
- bij patiënten die tegelijk ciclosporine gebruiken.
- gedurende de zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

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

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

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

Creatininekinasemetingen
Creatininekinase (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 kan beïnvloeden. Als de uitgangswaarden (waarden 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, mag de behandeling niet worden gestart.

Voor de behandeling
Crestor, evenals andere HMG-CoA reductaseremmers, dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

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

Bij deze patiënten dient het risico van de behandeling overwogen te worden in relatie tot het mogelijke voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarden van de CK-spiegels significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) mag de behandeling niet 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. De CK-spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK-spiegels duidelijk zijn verhoogd (> 5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK-spiegels ≤ 5 x ULN zijn) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer normaliseren, dan dient hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Crestor of van een alternatieve HMG-CoA reductaseremmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen. Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens de behandeling of na het stoppen met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinase spiegels, welke ondanks het stopzetten van de statinetherapie aanhouden.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Crestor 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 Crestor in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspier gevonden. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Crestor met gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Crestor met fibraten of nicotinezuur dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Crestor mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen de 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur als onvermijdelijk wordt beschouwd, dient de behandeling met statines gedurende de duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn rapporteringen van rhabdomyolyse (waarvan sommige met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur kregen in combinatie met statines (zie rubriek 4.5). Patiënten moet worden aangeraden onmiddellijk medisch advies te zoeken indien er zich symptomen van spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid voordoen. Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur kan de behandeling met statines opnieuw worden opgestart. In uitzonderlijke gevallen, waarin langdurig gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de nood voor gelijktijdige toediening van Crestor en fusidinezuur geval per geval te worden overwogen en de behandeling dient onder nauwlettend medisch toezicht te gebeuren.

Crestor 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 rhabdomyolyse (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 (zie rubriek 4.8). Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met Crestor en overweeg een alternatieve behandeling.

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

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

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren 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 Crestor te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Tijdens post-marketing gebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminases) hoger bij de 40 mg dosis.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Crestor 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 Crestor bij HIV patiënten die proteaseremmers krijgen, als naar de mogelijk verhoogde rosuvastatine plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij ophoging van de dosering van Crestor bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de Crestor dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Lactose intolerantie
Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Diabetes Mellitus
Er zijn gegevens beschikbaar die er op duiden dat statines (als klasse), de bloedglucose verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico

op het ontwikkelen van diabetes kan een niveau van hyperglycemie worden bereikt waarbij een formele diabetesbehandeling toepasselijk is. Dit risico weegt echter niet op tegen de vasculaire risicoreductie van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de statinebehandeling. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2; verhoogde triglyceridenwaarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch te worden opgevolgd, conform de nationale richtlijnen.

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

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

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen en gedurende 52 weken rosuvastatine werd gegeven, werden creatinekinase verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysische 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

Transporteiwit remmers: rosuvastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, inclusief de hepatic uptake transporter OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Crestor en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde rosuvastatine plasmaconcentratie en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

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

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme niet bekend is, kan het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). In een farmacokinetische studie bijvoorbeeld was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een verhoging van de rosuvastatine AUC en C_{max} met respectievelijk ongeveer driemaal en zevenmaal. Het gelijktijdig gebruik van Crestor en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen nadat zorgvuldig werd nagegaan of aanpassingen van de doseringen Crestor noodzakelijk zijn op basis van de te verwachten verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

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

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van Crestor 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 lipidenverlagende doseringen van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers worden gegeven, verhogen het risico van myopathie, vermoedelijk omdat zij, wanneer zij alleen worden gegeven, myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

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

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

Erythromycine: Gelijktijdige toediening van Crestor en erythromycine leidde tot een daling van de AUC met 20% en een daling van de C_{max} met 30% van rosuvastatine. Deze interactie kan veroorzaakt 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 (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4), of ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook Tabel 1): Wanneer het noodzakelijk is om Crestor gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de Crestor dosering te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering Crestor van 5 mg. De maximale dagelijkse dosis Crestor 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 Crestor, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel, zoals bijvoorbeeld een 20 mg dosis Crestor met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg dosis Crestor met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige toename).
Als wordt vastgesteld dat het geneesmiddel de AUC van rosuvastatine minder dan 2-voudig verhoogt, hoeft de startdosis niet te worden verlaagd,

maar is voorzichtigheid geboden als de Crestor dosis boven 20 mg wordt verhoogd.

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

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine

Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilapevir (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 ↑
Roxadustat 200 mg a.d.d	10 mg, enkele dosis	2.9-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Momelotinib, 200mg d.d., 6 dagen	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ticagrelor 90mg b.d.d., 2 dagen	10 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir 400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Teriflunomide, Leflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud ↑
Vadadustat 600 mg d.d., 8 dagen	20 mg, enkele dosis	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 ↑
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-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 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 is weergegeven als "↓".
**Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende Crestor doseringen, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.
AUC = area onder de curve, d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d.= viermaal daags; a.d.d = om de andere dag.

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

Effect van rosuvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

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

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutietherapie (HST): Gelijktijdige toediening van Crestor 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 Crestor en hormoonsubstitutietherapie gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinisch onderzoek is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

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

Fusidinezuur: Er zijn geen interactiestudies met rosuvastatine en fusidinezuur uitgevoerd. Het risico van myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch of farmacokinetisch, of beide) is nog niet gekend. Er zijn rapporteringen geweest van rhabdomyolyse (waarvan sommige met fatale afloop) bij patiënten behandeld met deze combinatie.

Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met Crestor gedurende de volledige duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. **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

Crestor is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Zwangerschap:
Aangezien cholesterol en andere producten van de cholesterol biosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het mogelijke risico van het remmen van HMG-CoA reductase zwaarder dan het voordeel van behandeling tijdens de zwangerschap. 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.

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

De frequenties aan bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); Zeer zelden (< 1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeemorgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfesysteem aandoeningen			Thrombocytopenie		
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheids-reacties, inclusief angio-oedeem		Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Diabetes mellitus[1]				
Psychische aandoeningen					Depressie
Zenuwstelsel aandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid			Polyneuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
Oogaandoeningen					Oculaire myasthenie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum aandoeningen					Hoest Dyspneu
Maagdarmstelsel aandoeningen	Constipatie Misselijkheid Abdominale pijn		Pancreatitis		Diarree
Lever- en galaandoeningen			Toegenomen levertransaminases	Geelzucht Hepatitis	
Huid- en onderhuid aandoeningen		Pruritis Huiduitslag Urticaria			Stevens-Johnson syndroom, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie		Myopathie (inclusief myositis) Rhabdomyolysis Lupusachtig syndroom Spierscheur	Artralgie	Peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen				Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoor-nissen	Asthenie				Oedeem

[1] De frequentie zal afhankelijk zijn van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Net zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers lijkt de frequentie van 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 Crestor. Verschuiving van de urine-eiwit-testuitslag van “afwezig of sporen” naar “++” of meer is waargenomen bij < 1 % van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van geen of spoor tot + werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. De herziening van gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring tot op heden, heeft geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte.

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

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

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

Volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:
Seksuele dysfunctie
Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder bij een langetermijn behandeling (zie rubriek 4.4)

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

Pediatrische populatie: In een 52 weken durende klinische studie werden verhogingen van de creatinine kinase > 10 x ULN en spiersymptomen na inspanning of na verhoogde fysische activiteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.4). Overigens was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine gelijkaardig bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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-coenzyme A in mevalonzuur omzet, een voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van cholesterol.
Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt zowel de opname als afbraak van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten
Crestor reduceert een verhoogd LDL-cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden en verhoogt HDL-cholesterol. Crestor verlaagt eveneens ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie tabel 3). Crestor 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 Dosis respons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb) (gemiddelde gecorrigeerde procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Crestor is werkzaam bij volwassenen met hypercholesterolemie al dan niet gecombineerd met hypertriglyceridemie. Dit is onafhankelijk van ras, geslacht of leeftijd. Crestor is ook effectief bij speciale populaties zoals patiënten met diabetes of familiaire 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) Crestor 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 streefwaarden voor LDL-C spiegels (< 3 mmol/l).

In een grote studie, met opgelegd titratieschema, kregen 435 patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie 20 tot 80 mg Crestor. Alle Crestor doseringen vertoonden een gunstig effect op zowel de lipidenparameters als op het behalen van de streefwaarden 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 streefwaarden voor LDL-C spiegels (< 3 mmol/l).

In een open-labelstudie, met opgelegd titratieschema, werd de respons van 42 patiënten (waarvan 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiaire hypercholesterolemie op Crestor-doses van 20 tot 40 mg geëvalueerd. Bij de totale populatie was de gemiddelde LDL-C verlaging 22%.

In klinisch onderzoek met een beperkt aantal patiënten is aangetoond dat Crestor 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 multicentrische, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie (METEOR) werden 984 patiënten tussen 45 en 70 jaar en met een laag risico voor coronaire hartziekte (gedefinieerd als Framingham risico < 10% over 10 jaar), met een gemiddelde LDL-C waarde van 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), maar met een subklinische atherosclerose (gedetecteerd aan de hand van de intima media-dikte van de carotiden (CIMT)), gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine of placebo eenmaal per dag gedurende 2 jaar. Rosuvastatine vertraagde op significante wijze de progressiesnelheid van de maximale CIMT voor de 12 plaatsen op de carotide-aders in vergelijking met placebo met –0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. De verandering ten opzichte van de basiswaarde bedroeg –0,0014 mm/jaar (-0,12%/jaar (niet significant) onder rosuvastatine in vergelijking met een progressie van +0,0131 mm/jaar (1,12%/jaar (p<0,0001)) onder placebo. Er werd nog geen directe correlatie tussen een afname in CIMT en een reductie van het risico van cardiovasculaire voorvallen aangetoond. De populatie die werd bestudeerd in de METEOR studie heeft een laag risico voor coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor een behandeling met Crestor 40 mg. De 40 mg dosis mag enkel worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog cardiovasculair risico *(*zie rubriek 4.2).

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

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

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

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

In de JUPITER studie stopten 6,6% van de patiënten onder rosuvastatine en 6,2% onder placebo het gebruik van de studiemedicatie ten gevolge van een bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen en die tot het stopzetten van de behandeling leidden waren: myalgie (0,3% rosuvastatine, 0,2% placebo), abdominale pijn (0,03% rosuvastatine, 0,02% placebo), en rash (0,02% rosuvastatine, 0,03% placebo). De vaakst voorkomende bijwerkingen in een ratio groter dan of gelijk aan placebo waren: urineweginfectie (8,7% rosuvastatine, 8,6% placebo), nasofaryngitis

(7,6% rosuvastatine, 7,2% placebo), rugpijn (7,6% rosuvastatine, 6,9% placebo) en myalgie (7,6% rosuvastatine, 6,6% placebo).

Pediatrische patiënten
In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, 12 weken durende studie met meerdere centra (n=176, 97 mannelijk en 79 vrouwelijk) kregen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-menarche) met familiaire hypercholesterolemie dagelijks 5, 10 of 20 mg rosuvastatine of placebo. Aansluitend kreeg iedereen (n=173, 96 mannelijk en 77 vrouwelijk), gedurende 40 weken rosuvastatine (open-label, rosuvastatine dosis-titratie fase). Bij de aanvang van de studie waren circa 30% van de patiënten 10 tot 13 jaar oud en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in Tanner stadium II, III, IV en V, respectievelijk.

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

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

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

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

Na 24 maanden behandelen met rosuvastatine, was de gemiddelde procentuele afname (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline -43% (Baseline: 236 mg/dl, maand 24: 133 mg/dl). Voor de verschillende leeftijdsgroepen (6 tot < 10 jaar, 10 tot < 14 jaar en 14 tot < 18 jaar) waren de gemiddelde procentuele reducties (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline respectievelijk: -43% (Baseline: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), -45% (Baseline: 234 mg/dl, 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 lipoproteïne variabelen: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, cross-over studie met eenmaal daags 20 mg versus placebo, bij 14 kinderen en adolescenten (leeftijd 6 tot 17 jaar) met homozygote familiaire hypercholesterolemie. De studie omvatte een actieve, vier weken durende dieet-lead-in fase gedurende dewelke de patiënten werden behandeld met 10 mg rosuvastatine, een cross-over fase bestaande uit een behandelperiode van 6 weken met 20 mg rosuvastatine voorafgegaan of gevolgd door een behandelperiode van 6 weken met placebo, en een 12 weken durende onderhoudsfase gedurende dewelke alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe of een aferese therapie ondergingen, zetten deze behandeling voort tijdens de volledige duur van de studie.

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Ongeveer 5 uur na orale toediening treedt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterolsynthese en de klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Rosuvastatine wordt voor ongeveer 90% aan plasma-eiwitten gebonden, met name aan albumine.

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

Excretie: Ongeveer 90% van de dosering rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de faeces (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 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: Systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig toe met de dosering. Er zijn geen veranderingen in de farmacokinetische parameters na herhaalde dagelijkse doseringen.

Speciale populaties:

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

Ras: Farmacokinetische studies tonen een ongeveer tweevoudige toename in gemiddelde AUC en C_{max} bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse patiënten) in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indische patiënten vertonen ongeveer een 1,3-voudige toename in gemiddelde AUC en C_{max}. Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen 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-desmethyl metaboliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N-desmethyl metabolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan waren de plasmaconcentraties van rosuvastatine bij steady state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

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

Genetische polymorfie: Dispositie van HMG-CoA reductase remmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten gecodeerd door het SLCO1B1-gen (OATP1B1) en het ABCG2-gen (BCRP). Bepaalde varianten van deze genen, zoals SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA worden geassocieerd met een ongeveer 1.6-voudig grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) of 2.4-voudig grotere blootstelling, respectievelijk ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen.Voor patiënten waarvan bekend is dat zij deze genotypes (SLCO1B1 c.521CC or ABCG2 c.421AA) bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering Crestor aanbevolen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Calciumfosfaat
Crospovidone
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling
Lactose monohydraat
Hypromellose
Triacetine
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide, geel (E172) (5 mg tablet)
IJzeroxide, rood (E172) (10 mg, 20 mg en 40 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
HDPE verpakking: Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 mg, 10 mg, 20 mg en 40 mg:
Aluminiumlaminaat/aluminium blisterverpakkingen van 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 tabletten.
HDPE verpakkingen van 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Grünenthal nv/sa
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
België

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

Voor België

Crestor 5 mg filmomhulde tabletten:	blisterverpakking:	BE276945
	HDPE verpakkingen:	BE276963
Crestor 10 mg filmomhulde tabletten:	blisterverpakking:	BE250187
	HDPE verpakkingen:	BE250205
Crestor 20 mg filmomhulde tabletten:	blisterverpakking:	BE250223
	HDPE verpakkingen:	BE250241
Crestor 40 mg filmomhulde tabletten	blisterverpakking:	BE250266
	HDPE verpakkingen:	BE250284

Voor Luxemburg:
Crestor 5 mg filmomhulde tabletten: 2009010126 (nationaal nummer 0477333)
Crestor 10 mg filmomhulde tabletten: 2009010127 (nationaal nummer 0346636, 0346717)
Crestor 20 mg filmomhulde tabletten: 2009010128 (nationaal nummer 0346796, 0346877)
Crestor 40 mg filmomhulde tabletten: 2009010129 (nationaal nummer 0347048)

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

A.	Datum van de eerste verlening:	Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg: 7 april 2003. Crestor 5 mg: 24 oktober 2005.
B.	Datum van de hernieuwing van de vergunning:	04-03-2013.

10. DATUM VAN HERZIENING /GOEDKEURING VAN DE TEKST

10/2025