

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS/HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen/aanvragers</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Wenen Oostenrijk	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, België	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denemarken	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Frankrijk	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athene Griekenland	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen/aanvragers</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denemarken	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU Engeland Verenigd Koninkrijk	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	AstraZeneca Netherlands Postbus 599 NL-2700 AN Zoetermeer Nederland	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel België	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	AstraZeneca Netherlands Postbus 599 NL-2700 AN Zoetermeer Nederland	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen/aanvragers</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugal				
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Zweden	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU Engeland Verenigd Koninkrijk	Crestor	5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CRESTOR 5 mg (zie bijlage I)

Rosuvastatine (Crestor) 10 mg is momenteel goedgekeurd in de meeste lidstaten als start- en onderhoudsdosis met aanvaardbare risico/baten-verhouding. De nadere inlichtingen over klinische experimenten en gegevens na het in de handel brengen verschaffen geen redenen om deze evaluatie te veranderen of om specifieke wijzigingen aan te bevelen in de voorschriftinformatie voor dit doseringsniveau.

Het verschil in lipideverlagende werkzaamheid tussen rosuvastatine 5 mg en 10 mg is zoals verwacht voor een statine, dus dat een verdubbeling van de dosis van 5 mg tot 10 mg (ofwel als startdosis of door een geleidelijke dosisverhoging) een gemiddelde stapsgewijze vermindering van LDL-c bewerkstelligt van 6%, van een gemiddelde van 41% tot 47%. De evaluatie van relevantie van deze stapsgewijze daling is complex. Er dient rekening gehouden te worden met al het beschikbare bewijsmateriaal van outcome-experimenten voor deze geneesmiddelenklasse. Dit wordt ook weergegeven in de beschikbare behandelingsrichtlijnen van wetenschappelijke verenigingen. Uit de beschikbare gegevens valt geen conclusie te trekken over een algemene drempelwaarde waarna een verdere vermindering van LDL-c nutteloos is. De mogelijke relevantie van de noodzaak van >45% vermindering van LDL-c, en dat hiermee rekening gehouden kan worden bij de persoonlijke keuze van een startdosis, werd al erkend door het CHMP voor andere producten van deze klasse.

De algemene ervaring voor rosuvastatine 5 mg is beperkter dan die voor 10 mg, maar de beschikbare informatie uit klinische experimenten en gegevens na het in de handel brengen wijzen niet op een aanvullend voordeel voor de veiligheid op groepsniveau voor de dosis van 5 mg, vergeleken met 10 mg. Er zijn geen gegevens die een steilere dosisverhouding ondersteunen voor bijwerkingen (myopathie, hepatotoxiciteit) bij rosuvastatine vergeleken met andere statinen. Het wordt niet nodig geacht om een over het algemeen groter verschil te eisen tussen de startdosis en de maximale dosis voor rosuvastatine (20 mg bij de algemene doelpopulatie, 40 mg bij geselecteerde patiënten) dan werd gevraagd voor andere statinen geëvalueerd door het CHMP (simvastatine, pravastatine). Bij de keuze van de startdosering dient er liever rekening gehouden te worden met de mogelijke veiligheidsproblemen bij individuele patiënten op basis van de gevoeligheid voor bijwerkingen en met farmacokinetische argumenten.

Tot slot is de baten/risicoverhouding gunstig voor Crestor 5 mg of Crestor 10 mg als alternatieve startdosering. Bij de keuze van de startdosering bij de individuele patiënt moet rekening worden gehouden met aspecten van werkzaamheid en veiligheid, zoals uiteengezet in de samenvatting van de productkenmerken.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Op basis van de bevinding dat

- ⇒ De dagelijkse dosis van Crestor 10 mg de LDL-c meer doet dalen dan 5 mg
- ⇒ Er geen belangrijk verschil blijkt voor de veiligheid of verdraagbaarheid tussen rosuvastatine 5 mg en 10 mg op basis van gegevens na het in de handel brengen of de klinische experimenten

is de conclusie dat de baten/risicoverhouding gunstig is voor Crestor 5 mg of Crestor 10 mg als alternatieve startdoseringen. Bij de keuze van de startdosering bij de individuele patiënt moet rekening worden gehouden met aspecten van werkzaamheid en veiligheid, zoals uiteengezet in de samenvatting van de productkenmerken.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Crestor 5, filmomhulde tablet 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rosuvastatine calcium, overeenkomend met respectievelijk 5 mg, 10 mg, 20 mg en 40 mg rosuvastatine.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crestor 5 is een ronde, gele filmomhulde tablet gemerkt met 'ZD4522' en '5' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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.

Homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijvoorbeeld LDL aferese) of als zulke behandelingen niet zijn aangewezen.

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 consensus richtlijnen.

De aanbevolen startdosering is voor zowel statine naïeve patiënten als patiënten die geswitcht worden van een andere HMG-CoA reductase remmer 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 verdubbeld (zie rubriek 5.1. 'Farmacodynamische eigenschappen'). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de 40 mg dosering vergeleken met de lagere doseringen (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen') 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 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Wanneer met de 40 mg dosering wordt begonnen, wordt controle door de specialist geadviseerd.

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

Gebruik door kinderen

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen. De ervaring bij kinderen is beperkt tot een gering aantal kinderen (van 8 jaar en ouder) met homozygote familiale hypercholesterolemie. Om deze reden wordt Crestor op dit moment niet geadviseerd voor het gebruik door kinderen.

Gebruik door ouderen

Bij patiënten > 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4 ‘Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’). 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 rubriek 4.3 ‘Contra-indicaties’ en rubriek 5.2 ‘Farmacokinetische eigenschappen’).

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

Ras

Bij Japanse en Chinese patiënten zijn verhoogde plasmaspiegels waargenomen (zie rubriek 4.4 ‘Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’ en rubriek 5.2 ‘Farmacokinetische eigenschappen’). Derhalve is de aanbevolen startdosering bij Japanse en Chinese patiënten 5 mg. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij deze patiënten.

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 ‘Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’). De 40 mg dosering is voor sommige van deze patiënten gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3 ‘Contra-indicaties’).

4.3 Contra-indicaties

Crestor is gecontraïndiceerd

- bij patiënten met overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor één van de 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 cyclosporine 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 myopathy/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min);
- hypothyroïdie;
- persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in anamnese;

- alcoholmisbruik;
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden;
- Japanse en Chinese patiënten;
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

(zie eveneens rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie' en rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen').

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 het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen'). 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 waargenomen bij patiënten die met Crestor werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg.

Creatininekinase metingen

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 kunnen beïnvloeden. Als de uitgangswaarde (waarde bij het starten van de behandeling) van de CK spiegels significant zijn toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) dient een bevestigende test binnen 5-7 dagen te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK $> 5 \times \text{ULN}$ bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

Voor de behandeling

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

- nierinsufficiëntie;
- hypothyroïdie;
- persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in anamnese;
- alcoholmisbruik;
- leeftijd > 70 jaar;
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen);
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten dient het risico van de behandeling overwogen te worden in relatie tot het voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK spiegels significant zijn toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten dient te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. CK spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK spiegels duidelijk zijn verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als CK spiegels $\leq 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling te worden gestaakt. Als de symptomen verdwijnen en de CK spiegels weer normaliseren/, dan dient

hervatting van de behandeling met de laagste dosering van Crestor of van een alternatieve HMG-CoA reductase remmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

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, cyclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA reductase remmers. Om deze reden wordt de combinatie van Crestor met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Crestor 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 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie' en rubriek 4.8 'Bijwerkingen').

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).

Effecten op de lever

Crestor, evenals andere HMG-CoA reductase remmers, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben. Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient Crestor te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd.

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 Japanse en Chinese patiënten laten farmacokinetische studies een toegenomen blootstelling zien in vergelijking met Kaukasiërs (zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening' en rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen').

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cyclosporine: Gedurende gelijktijdige behandeling met Crestor en cyclosporine werden gemiddeld 7-maal hogere plasmaconcentraties rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3 'Contra-indicaties').

Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van cyclosporine niet.

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

Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende 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 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipiden-verlagende doseringen van nicotinezuur (> of gelijk aan 1 g/dag), welke gelijktijdig met HMG-CoA

reductase remmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, mogelijk omdat zij wanneer zij alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken. De 40 mg dosering is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 'Contra-indicaties' en rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

Antacida: Gelijktijdige toediening van Crestor en een antacida-suspensie die aluminium en magnesium hydroxide bevatte, 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 $AUC_{(0-t)}$ 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.

Orale anticonceptiva/ hormoonsubstitutie therapie (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 hormoonsubstitutie therapie gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinisch onderzoek is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

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

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.

Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en fluconazol (remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (remmer van CYP2A6 en CYP3A4). Gelijktijdige toediening van itraconazol (remmer van CYP 3A4) en rosuvastatine resulteerde in een 28% toename van de AUC van rosuvastatine. Deze kleine toename wordt niet klinisch significant geacht. Daarom worden geneesmiddeleninteracties ten gevolge van cytochroom P450 gemedieerd metabolisme niet verwacht.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Crestor is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens zwangerschap teniet. Dierexperimentele studies verschaffen beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek'). 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 'Contra-indicaties').

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 en het bedienen van machines dient men rekening te houden met duizeligheid die tijdens de behandeling kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen op 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.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$, $<1/100$); zelden ($>1/10.000$, $<1/1000$); zeer zelden ($<1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties inclusief angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, misselijkheid, buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritis, huiduitslag en urticaria

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierpijn

Zelden: myopathie en rhabdomyolyse

Algemene aandoeningen

Vaak: gevoel van zwakte

Net zoals bij andere HMG-CoA reductase remmers 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 dipstick-testuitslag van “afwezig of sporen” naar “++” of meer is waargenomen bij $<1\%$ van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van 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 en het is niet aangetoond dat het voorspellend is voor een acute of progressieve nierziekte.

Effecten op de skeletspier

Effecten op de skeletspier zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rhabdomyolyse zijn waargenomen bij patiënten die met Crestor werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen >20 mg.

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK spiegels is bij patiënten die rosuvastatine gebruiken waargenomen; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

Indien CK spiegels zijn verhoogd (>5xULN), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen’).

Effecten op de lever

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

Post Marketing ervaring

Ter aanvulling van bovenstaande zijn gedurende post marketing ervaring met Crestor de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Lever- en galaandoeningen: Zeer zelden: geelzucht, hepatitis; *zelden:* toegenomen levertransaminases.

Skeletspierstelselaandoeningen: Zelden: artralgie

Zenuwstelselaandoeningen: Zeer zelden: polyneuropathie

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 groep: HMG-CoA reductase remmers

ATC code: C10AA07

Werkingsmechanisme

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

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 1). Crestor verlaagt ook de LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, non HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I ratio's.

Tabel 1 Dosis respons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa and 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

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

Klinische werkzaamheid

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

Uit gepoolde fase III gegevens blijkt dat bij de meerderheid van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddelde uitgangswaarden van LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) 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 streefwaarde voor LDL-C spiegels (<3 mmol/l).

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

In een open-labelstudie, met opgelegd titratieschema, kregen 42 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie doseringen van 20 tot 40 mg Crestor. 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 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Het is niet bewezen dat rosuvastatine bescherming biedt tegen geassocieerde complicaties van lipidenafwijkingen zoals bijvoorbeeld coronaire hartziekte, omdat mortaliteits- en morbiditeitsstudies met Crestor nog niet zijn voltooid.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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-desmethylmetaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief kan worden beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA reductase remmer activiteit.

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 reductase remmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineairiteit: 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.

Ras: Bij Japanse en Chinese patiënten laten farmacokinetische studies ongeveer een 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} zien in vergelijking met Kaukasiërs die in Azië en Europa wonen. De bijdrage van milieu- en genetische factoren aan deze verschillen is niet vastgesteld. 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 was de plasma concentraties van rosuvastatine bij steady state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit laten geen speciaal risico voor de mens zien. In een pre- en postnatale studie bij ratten kwam reproductietoxiciteit naar voren uit een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen. Deze effecten werden waargenomen, bij voor de moeder toxische doseringen, bij een systemische blootstelling welke enkele malen boven de therapeutische blootstellingsniveau lag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose monohydraat
Microkristallijn cellulose
Calciumfosfaat
Crospovidon

Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Lactose monohydraat

Hypromellose

Glycerol triacetaat

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide, geel (E172) (Crestor 5)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Doordrukstrip: Bewaren beneden 30°C in de originele verpakking.

HDPE flacon: Bewaren beneden 30°C in de goed gesloten verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium laminaat/aluminium doordrukstrips van 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 en 100 tabletten en HDPE flacon van 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik <en> <,> verwerking <en verwijdering>

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.>

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

<Zie Bijlage I - nationaal te implementeren>

{Naam en adres}

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

<nationaal te implementeren>

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

<nationaal te implementeren>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST