

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Livazo 1mg filmomhulde tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat pitavastatinecalcium equivalent aan 1mg pitavastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 63,085mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde witte filmomhulde tabletten voorzien van 'KC' in reliëf aan de ene kant en '1' aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Livazo is geïndiceerd voor het verlagen van verhoogd totaal cholesterol (TC) en LDL-C, bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 6 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) dyslipidemie, wanneer respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende zijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Voorafgaand aan behandeling dienen patiënten een cholesterolverlagend dieet te volgen. Het is belangrijk dat alle patiënten tijdens de behandeling dit dieet blijven volgen.

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags 1 mg. De dosis dient met tussenpozen van 4 weken of meer te worden aangepast. De dosis dient individueel te worden bepaald aan de hand van de LDL-C-spiegels, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt. De maximale dagelijkse dosis is 4 mg.

#### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 70 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

#### Pediatrische patiënten

*Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 jaar en ouder:*

Gebruik van Livazo bij kinderen mag alleen plaatsvinden door artsen met ervaring in de behandeling van hyperlipidemie en de evolutie dient regelmatig te worden geëvalueerd.

Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal daags 1 mg. De dosis dient met tussenpozen van 4 weken of meer te worden aangepast. De dosis dient individueel te worden bepaald aan de hand van de LDL-C-spiegels, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt. Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar is de maximale dagelijkse dosis 2 mg. Bij kinderen van 10 jaar of ouder is de maximale dagelijkse dosis 4 mg (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

#### *Kinderen jonger dan 6 jaar:*

De veiligheid en werkzaamheid van Livazo bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij milde nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig, maar men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van pitavastatine. Gegevens over de dosis van 4 mg zijn beperkt bij alle gradaties van nierfunctiestoornis. Daarom dient de dosis van 4 mg ALLEEN na geleidelijke dosistitratie onder nauwlettende controle te worden gebruikt. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis wordt de dosis van 4 mg afgeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis

De dosis van 4mg wordt afgeraden bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis. Men kan een maximale dagelijkse dosis van 2 mg geven onder nauwlettende controle (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik en dient heel te worden doorgeslikt. Livazo kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel worden ingenomen. Het is gewenst dat de patiënt de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt. Behandeling met statines is over het algemeen effectiever bij inname in de avond in verband met het dag-en-nachtritme van lipidenmetabolisme.

Als een kind of adolescent de tablet niet kan doorslikken, kan indien nodig de tablet worden gedispergeerd in een glas water en onmiddellijk worden ingenomen. Om zeker te zijn van een nauwkeurige dosering moet een tweede hoeveelheid water worden gebruikt om het glas te spoelen en onmiddellijk worden doorgeslikt. Tabletten mogen niet worden gedispergeerd in zure fruitsappen of melk.

### **4.3 Contra-indicaties**

Livazo is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor pitavastatine of voor een van de hulpstoffen (vermeld in rubriek 6.1) of andere statines;
- bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, actieve leverziekte of onverklaarbare persistente verhogingen van serumtransaminasen (die drie keer de bovenlimiet van normaal [ULN] overschrijden);
- bij patiënten met myopathie;
- bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken;
- tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en die geen geschikte anticonceptieve voorzorgsmaatregelen nemen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Effecten op spieren

Evenals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines), bestaat de mogelijkheid dat zich myalgie, myopathie en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse ontwikkelen. Men dient patiënten te vragen alle spiersymptomen te melden. Creatinekinasespiegels (CK-spiegels) dienen te worden gemeten bij elke patiënt die spierpijn, spiergevoeligheid of-zwakte meldt, met name wanneer dit vergezeld gaat van malaise of koorts.

Creatinekinase dient niet te worden gemeten na een inspannende bezigheid of in aanwezigheid van een andere verklaarbare oorzaak voor een CK-verhoging die de interpretatie van het resultaat zou kunnen verwarren. Wanneer verhoogde CK-concentraties ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) worden opgemerkt, dient binnen 5 tot 7 dagen een bevestigende test te worden uitgevoerd.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Livazo mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur van essentieel belang wordt geacht, moet behandeling met statine worden stopgezet zolang de behandeling met fusidinezuur duurt. Er zijn meldingen geweest van rabdomyolyse (waaronder sommige met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te roepen als de patiënt symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid ondervindt.

Therapie met statine mag zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden, waarbij langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak van gelijktijdige toediening van Livazo en fusidinezuur alleen per geval en onder nauwlettend medisch toezicht worden overwogen.

##### Voorafgaand aan behandeling

Evenals bij andere statines dient men bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse voorzichtig te zijn met het voorschrijven van Livazo. In de volgende situaties dient men voor instelling van de behandeling de creatininekinasespiegel te bepalen voor het vaststellen van de referentie uitgangswaarde:

- nierinsufficiëntie,
- hypothyreoïdie,
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een fibraat of een andere statine,
- voorgeschiedenis van leverziekte of overmatig alcoholgebruik,
- ouderen (ouder dan 70 jaar) met andere predisponerende risicofactoren voor rabdomyolyse.

In dergelijke situaties wordt klinische controle aanbevolen en dient het risico van behandeling te worden afgewogen in relatie tot het mogelijke voordeel. Men dient niet met behandeling met Livazo te beginnen wanneer de CK-waarden  $> 5 \times \text{ULN}$  zijn.

##### Tijdens de behandeling

Patiënten dienen te worden gevraagd spierpijn, -zwakte of -kramp onmiddellijk te melden. Creatinekinasespiegels dienen te worden gemeten. De behandeling moet gestopt worden wanneer CK-spiegels zijn verhoogd ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) of wanneer spiersymptomen ernstig zijn, zelfs wanneer de CK-spiegels  $\leq 5 \times \text{ULN}$  zijn. Wanneer de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels zich weer normaliseren, kan hervatten van de behandeling met Livazo overwogen worden met een dosis van 1mg en onder nauwlettende controle.

**Effecten op de lever**

Evenals bij andere statines dient Livazo voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of die regelmatig excessieve hoeveelheden alcohol gebruiken. Voorafgaand aan de behandeling met Livazo dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd en daarna periodiek tijdens de behandeling. De behandeling met Livazo dient te worden gestopt bij patiënten die een persistente verhoging van serumtransaminasen (ALT en AST) hebben die 3 x ULN overschrijden.

**Effecten op de nieren**

Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis dient Livazo voorzichtig te worden gebruikt. Dosisverhogingen dienen alleen onder nauwlettende controle te worden ingesteld. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis wordt de dosis van 4mg afgeraden (zie rubriek 4.2).

**Diabetes mellitus**

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen. Onderzoek met betrekking tot postmarketingsurveillance van de veiligheid en prospectief onderzoek hebben echter niet bevestigd dat pitavastatine gepaard gaat met een risico op diabetes (zie rubriek 5.1).

**Interstitiële longziekte**

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld met sommige statines, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Symptomen kunnen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Wanneer het vermoeden bestaat dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient behandeling met statines te worden gestopt.

**Pediatrische patiënten**

Van pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 jaar of ouder die Livazo innemen, zijn er beperkte gegevens over het effect op lange termijn op groei en geslachtsrijpheid. Adolescente meisjes moeten advies krijgen over geschikte anticonceptieve maatregelen tijdens behandeling met Livazo (zie rubriek 4.3 en 4.6).

**Andere effecten**

Een tijdelijke staken van de behandeling met Livazo wordt aanbevolen gedurende de duur van de behandeling met erytromycine, andere macrolidenantibiotica of fusidinezuur (zie rubriek 4.5). Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van Livazo bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij myopathie veroorzaken, bijv. fibraten of niacine (zie rubriek 4.5).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Pitavastatine wordt actief getransporteerd in humane hepatocyten door diverse hepatische transporters (inclusief organische anion-transporterende polypeptide, OATP), die betrokken kunnen zijn bij een aantal van de volgende interacties.

**Ciclosporine:** Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine met Livazo tijdens steady state resulteerde in een 4,6-voudige verhoging van de AUC van pitavastatine. Het effect van steady state ciclosporine op steady state Livazo is niet bekend. Livazo is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met ciclosporine (zie rubriek 4.3).

**Erytromycine:** Gelijktijdige toediening met Livazo resulteerde in een 2,8-voudige verhoging van de AUC van pitavastatine. Een tijdelijke onderbreking van Livazo wordt aanbevolen voor de duur van de behandeling met erytromycine of andere macrolidenantibiotica.

**Gemfibrozil en andere fibraten:** Het gebruik van alleen fibraten wordt soms in verband gebracht met myopathie. Gelijktijdige toediening van fibraten met statines is in verband gebracht met verhoogde myopathie en rhabdomyolyse. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van Livazo wanneer het gelijktijdig met fibraten wordt gebruikt (zie rubriek 4.4). In farmacokinetische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van Livazo met gemfibrozil in een 1,4-voudige verhoging van de AUC van pitavastatine, terwijl gelijktijdige toediening van Livazo met fenofibraat resulteerde in een 1,2-voudige verhoging van de AUC van pitavastatine.

**Niacine:** Er is geen onderzoek naar interacties tussen Livazo en niacine uitgevoerd. Het gebruik van niacine als monotherapie is in verband gebracht met myopathie en rhabdomyolyse. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van Livazo bij gelijktijdig gebruik met niacine.

**Fusidinezuur:** Het risico van myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of het farmacodynamisch dan wel farmacokinetisch, of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder sommige met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen. Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet behandeling met Livazo worden stopgezet zolang de behandeling met fusidinezuur duurt (zie rubriek 4.4).

**Glecaprevir en pibrentasvir:** Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en glecaprevir/pibrentasvir kan de plasmaconcentraties van de HMG-CoA-reductaseremmer verhogen. Livazo is niet onderzocht, maar hierbij treedt waarschijnlijk dezelfde interactie op. Bij aanvang van de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir wordt de laagste dosis Livazo aanbevolen en klinische controle is raadzaam bij patiënten die deze combinatie ontvangen.

**Rifampicine:** Gelijktijdige toediening met Livazo op hetzelfde tijdstip resulteerde in een 1,3-voudige verhoging van de AUC van pitavastatine als gevolg van verminderde leveropname.

**Proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers:** Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir, of efavirenz met Livazo kan leiden tot kleine veranderingen in de AUC van pitavastatine.

**Ezetimibe** en zijn glucuronidemetaboliet remmen de absorptie van voedsel-en galcholesterol. Gelijktijdige toediening van Livazo had geen effect op plasmaconcentraties van ezetimibe of de glucuronidemetaboliet en ezetimibe had geen invloed op pitavastatineplasmaconcentraties.

**CYP3A4-remmers:** Onderzoek naar interacties met itraconazol en grapefruitsap, bekende CYP3A4-remmers, had geen klinisch significant effect op de plasmaconcentraties van pitavastatine.

**Digoxine:** Een bekend P-gp-substraat had geen interactie met Livazo. Tijdens gelijktijdige toediening was er geen significante verandering in pitavastatine-of digoxineconcentraties.

**Warfarine:** De steady state farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine (International Normalised Ratio (INR) en protrombinetijd (PT)) bij gezonde vrijwilligers werd niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van dagelijks 4 mg Livazo. Bij patiënten die met warfarine behandeld worden dient echter, zoals voor andere statines, de PT of INR gecontroleerd te worden wanneer pitavastatine aan hun behandeling wordt toegevoegd.

**Pediatrische patiënten**

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

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding****Zwangerschap**

Livazo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Omdat cholesterol en andere producten van cholesterolbiosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het mogelijke risico van remming van HMG-CoA-reductase zwaarder dan het voordeel van behandeling tijdens zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit, maar is geen teratogene potentie gebleken (zie rubriek 5.3). Wanneer de patiënte van plan is zwanger te worden, dient de behandeling ten minste één maand vóór conceptie te worden gestopt. Wanneer een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van Livazo moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

**Borstvoeding**

Livazo is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Pitavastatine wordt uitgescheiden in rattenmelk. Het is niet bekend of pitavastatine/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden.

**Vruchtbaarheid**

Geen huidige gegevens.

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

Er is geen patroon van bijwerkingen dat erop wijst dat het gebruik van Livazo enige invloed zal hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar men dient er rekening mee te houden dat er meldingen zijn geweest van duizeligheid en slaperigheid tijdens behandeling met Livazo.

**4.8 Bijwerkingen****Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

Minder dan 4% van de patiënten, die in gecontroleerde klinische trials werden behandeld met de aanbevolen doseringen Livazo hebben zich teruggetrokken vanwege bijwerkingen. De meest gerapporteerde bijwerking door pitavastatine tijdens gecontroleerde klinische trials was myalgie.

**Samenvatting van bijwerkingen**

Bijwerkingen en frequenties die tijdens wereldwijde gecontroleerde klinische trials bij de aanbevolen doses werden waargenomen, worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Soms:* anemie

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Soms:* anorexie

**Psychische stoornissen**

*Soms:* insomnie

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* hoofdpijn

*Soms:* duizeligheid, dysgeusie, somnolentie

*Frequentie niet bekend:* Myasthenia gravis

Oogaandoeningen

*Zelden:* verminderde gezichtsscherpte

*Frequentie niet bekend:* Oculaire myasthenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Soms:* tinnitus

Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* constipatie, diarree, dyspepsie, misselijkheid

*Soms:* abdominale pijn, droge mond, braken

*Zelden:* glossodynie, acute pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

*Soms:* verhoogde transaminasen (aspartaataminotransferase, alanine-aminotransferase)

*Zelden:* cholestatische geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms:* pruritus, rash

*Zelden:* urticaria, erytheem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

*Vaak:* myalgie, artralgie

*Soms:* spierspasmen

*Frequentie niet bekend:* immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

*Soms:* pollakisurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Soms:* asthenie, malaise, vermoeidheid, perifeer oedeem

Verhoogde bloedcreatininekinase spiegels van > 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) trad op bij 49 van de 2 800 (1,8%) patiënten die met Livazo behandeld werden in de gecontroleerde klinische trials. Spiegels van  $\geq 10$  keer ULN met gelijktijdige spiersymptomen waren zeldzaam en werden bij slechts één op de 2 406 patiënten die werden behandeld met 4mg Livazo (0,04%) waargenomen in het klinische trialprogramma.

**Pediatrische patiënten**

De klinische veiligheidsdatabase omvat veiligheidsgegevens van 142 pediatrische patiënten die pitavastatine kregen, waarvan 87 patiënten 6 tot 11 jaar oud waren en 55 patiënten 12 tot 17 jaar oud waren. In totaal kregen 91 patiënten pitavastatine gedurende 1 jaar, waarbij 12 patiënten pitavastatine gedurende 2,5 jaar kregen en 2 patiënten gedurende 3 jaar. Bij minder dan 3% van de met pitavastatine behandelde patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen in verband met pitavastatine in het klinische programma waren hoofdpijn (4,9%), myalgie (2,1%) en abdominale pijn (4,9%). Op basis van de beschikbare gegevens wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen.

**Post-marketingervaring**

Onder bijna 20 000 patiënten in Japan werd een twee jaar durend prospectief post-marketing farmacovigilantie-onderzoek uitgevoerd. De overgrote meerderheid van de 20 000 patiënten in het onderzoek werd behandeld met 1 of 2mg pitavastatine en niet met 4mg. 10,4% van de patiënten rapporteerde bijwerkingen waarvoor een causale relatie met pitavastatine niet kon worden uitgesloten en 7,4% van de patiënten stopte met de behandeling in verband met bijwerkingen. Het myalgiepercentage was 1,08%. De meeste bijwerkingen waren mild. Bijwerkingpercentages waren gedurende 2 jaar hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelallergie (20,4%) of lever-of nierziekte (13,5%).



De bijwerkingen en frequenties die in het prospectieve post-marketing farmacovigilantie-onderzoek bij de aanbevolen doseringen werden waargenomen maar niet in de wereldwijd gecontroleerde klinische trials worden hieronder vermeld.

#### Lever- en galaandoeningen

*Zelden:* abnormale leverfunctie, leveraandoening

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Zelden:* myopathie, rabdomyolyse

In het postmarketing farmacovigilantie-onderzoek waren twee meldingen van rabdomyolyse waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was (0,01% van de patiënten).

Daarnaast zijn er in met Livazo behandelde patiënten op alle aanbevolen doses spontane post-marketingmeldingen van skeletspiereffecten, waaronder myalgie en myopathie. Er zijn ook meldingen van rabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, inclusief fatale rabdomyolyse, ontvangen. Er zijn ook ongevraagde meldingen van de volgende bijwerkingen ontvangen (de frequentie is gebaseerd op wat werd waargenomen in postmarketingonderzoeken):

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Soms:* hypo-esthesie

#### Maagdarmstelselaandoeningen

*Zelden:* buikklachten

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Frequentie niet bekend:* angio-oedeem

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Frequentie niet bekend:* lupusachtig syndroom

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

*Zelden:* gynaecomastie

### **Klasse-effecten van statines**

Bij sommige statines zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

- slaapstoornissen, inclusief nachtmerries
- geheugenverlies
- seksuele disfunctie
- depressie
- exceptionele gevallen van interstitiële longziekte, met name met langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling bij overdosering. De patiënt dient symptomatisch te worden behandeld en waar nodig dienen ondersteunende maatregelen te worden genomen. Leverfunctie en CK-spiegels dienen te worden gemonitord. Hemodialyse zal waarschijnlijk niet helpen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductaseremmers, ATC-code: C10A A08

#### Werkingsmechanisme

Pitavastatine remt competitief HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym in de cholesterolbiosynthese en remt cholesterol synthese in de lever. Hierdoor wordt de expressie van LDL-receptoren in de lever verhoogd, waardoor de opname van circulerend LDL uit het bloed wordt bevorderd, en concentraties van totaalcholesterol (TC) en LDL-cholesterol (LDL-C) in het bloed worden verlaagd. De voortdurende remming van levercholesterol synthese vermindert VLDL-secretie in het bloed, waardoor de plasmatriglyceride(TG)spiegels worden verlaagd.

#### Farmacodynamische effecten

Livazo vermindert verhoogd LDL-C, totaal cholesterol en triglyceriden en verhoogt HDL-cholesterol (HDL-C). Het verlaagt Apo-B en geeft variabele verhogingen in Apo-A1 (zie Tabel 1). Het verlaagt ook niet-HDL-C en verhoogt TC/HDL-C en Apo-B/Apo-A1 ratio's.

Tabel 1: Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie  
(Aangepaste gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden gedurende 12 weken)

Dosis	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\*niet aangepast

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde klinische onderzoeken waarin in totaal 1 687 patiënten werden opgenomen met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, waaronder 1 239 patiënten die werden behandeld met de therapeutische doses (gemiddelde uitgangswaarde LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l), reduceerde Livazo consistent de LDL-C-, TC-, niet-HDL-C-, TG- en Apo-B-concentraties en werden de HDL-C- en Apo-A1-concentraties verhoogd. TC/HDL-C en Apo-B/Apo-A1 ratio's werden verlaagd. LDL-C werd verminderd met 38 tot 39% bij behandeling met Livazo 2mg en met 44 tot 45% bij behandeling met Livazo 4mg. De meerderheid van de patiënten die 2mg innamen bereikten de streefwaarden van de European Atherosclerosis Society (EAS) voor LDL-C (< 3 mmol/l).

In een gecontroleerde klinische trial met 942 patiënten van  $\geq 65$  jaar met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie (gemiddelde uitgangswaarde-LDL-C ongeveer 4,2 mmol/l) en waarvan 434 behandeld werden met Livazo 1mg, 2mg of 4mg, werden de LDL-C-waarden verlaagd met respectievelijk 31%, 39,0% en 44,3% en ongeveer 90% van de patiënten bereikte de EAS-streefwaarden. Meer dan 80% van de patiënten gebruikten gelijktijdig andere geneesmiddelen, maar de incidentie van bijwerkingen kwam in alle behandelingsgroepen overeen en minder dan 5% van de patiënten trok zich terug uit het onderzoek als gevolg van bijwerkingen. De veiligheid en werkzaamheid kwamen overeen bij patiënten in de verschillende leeftijdssubgroepen (65-69, 70-74 en  $\geq 75$  jaar).

In gecontroleerde klinische trials waarin in totaal 761 patiënten werden opgenomen die primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie hadden samen met 2 of meer cardiovasculaire risicofactoren (gemiddelde uitgangswaarde-LDL-C ongeveer 4,1 mmol/l) of gemengde dyslipidaemie met type 2-diabetes (gemiddelde uitgangswaarde-LDL-C ongeveer 3,6 mmol/l) en waarvan 507 behandeld werden met Livazo 4mg, bereikte ongeveer 80% de relevante EAS-streefwaarde (hetzij 3 of 2,5 mmol/l, afhankelijk van risico). LDL-C werd verminderd met respectievelijk 44% en 41% in de patiëntengroepen.

In langdurige onderzoeken met een duur van maximaal 60 weken bij primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, werd het bereiken van EAS-streefwaarden gehandhaafd door middel van aanhoudende en stabiele reducties van LDL-C, en bleken de HDL-C-concentraties voortdurend toe te nemen. In een onderzoek met 1 346 patiënten die 12 weken behandeling met statines hadden voltooid (LDL-C-reductie 42,3%, bereiken van de EAS-streefwaarde 69%, HDL-C-verhoging 5,6%), waren de waarden na een verdere behandeling met pitavastatine 4mg gedurende 52 weken als volgt: LDL-C-reductie 42,9%, bereiken van de EAS-streefwaarde 74%, HDL-C-verhoging 14,3%.

In een uitbreidingsfase van het twee jaar durende surveillance-onderzoek dat in Japan werd gevoerd (LIVES-01, zie rubriek 4.8), werd bij 6 582 patiënten met hypercholesterolemie die gedurende 2 jaar met pitavastatine 1, 2, of 4mg waren behandeld, de behandeling gedurende 3 jaar voortgezet (totale behandelingsduur: 5 jaar). Tijdens dit 5 jaar durende onderzoek, bleef de daling in LDL-C (-30,5%) vanaf 3 maanden gedurende het verloop van het onderzoek behouden, terwijl de HDL-C-waarden met 1,7% stegen na 3 maanden tot 5,7% na 5 jaar. Bij patiënten met lagere HDL-C-waarden in de uitgangssituatie (< 40 mg/dl) werden grotere HDL-C-verhogingen gezien. Zo werden in serumconcentraties verhogingen van 11,9% na 3 maanden tot 28,9% na 5 jaar waargenomen.

### **Atherosclerose**

In het JAPAN-ACS-onderzoek werden de effecten van 8 tot 12 maanden behandeling met pitavastatine 4mg of atorvastatine 20 mg op de hoeveelheid coronaire plaque vergeleken bij 251 patiënten die een percutane coronaire interventie ondergingen voor acuut coronair syndroom, onder geleide van intravasculaire echografie. Dit onderzoek toonde een afname van de hoeveelheid plaque van ongeveer 17% voor beide behandelingen (-16,9 ± 13,9% met pitavastatine en -18,1 ± 14,2% met atorvastatine). Non-inferioriteit werd bewezen tussen pitavastatine en atorvastatine en vice versa. In beide gevallen werd de regressie van plaque geassocieerd met 'negative vessel remodelling' (113,0 tot 105,4 mm<sup>3</sup>). In dit onderzoek was er geen significante correlatie tussen de verlaging in LDL-C en de regressie van plaque, in tegenstelling tot de bevindingen in placebogecontroleerde onderzoeken.

De gunstige effecten op mortaliteit en morbiditeit zijn tot nu toe uitsluitend onderzocht bij patiënten met hypercholesterolemie geassocieerd met HIV-infectie (zie hieronder).

### **Diabetes mellitus**

In een open-label, prospectief, gecontroleerd onderzoek met 1 269 Japanse patiënten met een verminderde glucosetolerantie die gerandomiseerd werden naar aanpassing van de levensstijl met of zonder Livazo 1mg of 2mg per dag, ontstond gedurende een periode van 2,8 jaar bij 45,7% van de patiënten in de controlegroep diabetes, in vergelijking met 39,9% van de patiënten in de Livazo-groep, met een hazardratio van 0,82 [95%-BI: 0,68-0,99].

Een meta-analyse van 4 815 niet-diabetische patiënten die deelnamen aan gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een minimale duur van 12 weken (gewogen gemiddelde follow-up 17,3 weken [SD 17,7 weken]) toonde voor Livazo een neutraal effect op het risico van nieuw ontstane diabetes (bij 0,98% van de controlepatiënten en 0,50% van de patiënten die Livazo kregen, ontstond diabetes; relatief risico 0,70 [95%-BI: 0,30-1,61]) terwijl 6,5% (103/1 579) van de controlepatiënten met placebo werd behandeld. De overige patiënten werden behandeld met statines waaronder atorvastatine, pravastatine en simvastatine.

**Pediatrische patiënten**

In een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek, NK-104-4.01EU, (n=106; 48 jongens en 58 meisjes) kregen kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van  $\geq 6$  jaar en  $< 17$  jaar) met een groot risico op hyperlipidemie (nuchtere LDL-C-spiegels in plasma  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l) of LDL-C  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l) met bijkomende risicofactoren) gedurende 12 weken dagelijks 1 mg, 2 mg, 4 mg pitavastatine of placebo. Bij opname in het onderzoek werd bij de meerderheid van de patiënten de diagnose heterozygote familiale hypercholesterolemie gesteld; ongeveer 41% van de patiënten was 6 tot  $< 10$  jaar oud en ongeveer 20%, 9%, 12% en 9% had respectievelijk Tanner-stadium II, III, IV en V. De gemiddelde LDL-C werd verlaagd met 23,5%, 30,1% en 39,3% door respectievelijk 1, 2 en 4 mg pitavastatine, vergeleken met 1,0% voor placebo.

In een 52 weken durend, open-label verlengings- en veiligheidsonderzoek, NK-104-4.02EU, (n=113, waaronder 87 patiënten van het 12 weken durende, placebogecontroleerde onderzoek; 55 jongens en 58 meisjes) kregen kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van  $\geq 6$  jaar en  $< 17$  jaar) met een groot risico op hyperlipidemie gedurende 52 weken pitavastatine. Alle patiënten startten de behandeling met dagelijks 1 mg pitavastatine, en op basis van LDL-C-waarden in week 4 en week 8 werd de dosis pitavastatine mogelijk opwaarts getitreerd tot 2 mg en 4 mg om bij behandeling van LDL-C een optimale doelwaarde te verkrijgen van  $< 110$  mg/dl (2,8 mmol/l). Bij opname in het onderzoek was ongeveer 37% van de patiënten 6 tot  $< 10$  jaar oud en ongeveer 22%, 11%, 12% en 13% had respectievelijk Tanner-stadium II, III, IV en V. De meerderheid van de patiënten (n=103) werd opwaarts getitreerd tot dagelijks 4 mg pitavastatine. De gemiddelde LDL-C werd verlaagd met 37,8% op het eindpunt van week 52. In totaal bereikten 47 patiënten (42,0%) de minimale AHA-doelwaarde voor LDL-C van  $< 130$  mg/dl en 23 patiënten (20,5%) bereikten de ideale AHA-doelwaarde voor LDL-C van  $< 110$  mg/dl in week 52. De daling in gemiddelde LDL-C op het eindpunt van week 52 bedroeg 40,2% voor patiënten in de leeftijd van  $\geq 6$  tot  $< 10$  jaar (n=42), 36,7% voor patiënten in de leeftijd van  $\geq 10$  tot  $< 16$  jaar (n=61) en 34,5% voor patiënten in de leeftijd van  $\geq 16$  tot  $< 17$  jaar (n=9). Het geslacht van de patiënt bleek geen effect te hebben op de respons. Bovendien was de gemiddelde TC verlaagd met 29,5% en de gemiddelde TG met 7,6% op het eindpunt van week 52.

Het Pediatriesch Comité van het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Livazo bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij de behandeling van kinderen van alle leeftijden met homozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

**HIV-populatie**

De werkzaamheid van pitavastatine en andere statinen voor het verlagen van het LDL-C-gehalte is minder bij patiënten met hypercholesterolemie als gevolg van HIV-infectie of de behandeling daarvan, in vergelijking met patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie zonder HIV.

In het INTREPID-onderzoek zijn in totaal 252 HIV-geïnfecteerde patiënten met dyslipidemie (n=126 per groep) begonnen met een 4 weken durende washoutperiode/inleidende periode met aangepast dieet; zij werden vervolgens gerandomiseerd naar een eenmaal daagse dosering van 4 mg pitavastatine of 40 mg pravastatine gedurende 52 weken. Het primaire werkzaamheidseindpunt werd beoordeeld in week 12.

De nuchtere serumconcentratie LDL-C nam gedurende 12 en 52 weken af met respectievelijk 31% en 30% in de groep die behandeld werd met pitavastatine, en met 21% en 20% in de groep die behandeld werd met pravastatine (gemiddeld verschil tussen de behandelmethoden met kleinste kwadratenmethode: -9,8%,  $P < 0,0001$  in week 12; en -8,4%,  $P = 0,0007$  in week 52). Er was een statistisch significant verschil tussen de behandelingen in de gemiddelde procentuele verandering in week 12 en 52 ten opzichte van de uitgangswaarden voor de secundaire werkzaamheidseindpunten voor TC, niet-HDL-C en Apo B, waarbij voor elke parameter een grotere afname werd gezien bij de groep die behandeld was met pitavastatine dan in de groep die behandeld was met pravastatine. Er werden geen nieuwe signalen betreffende de veiligheid of ongewenste ervaringen waargenomen met 4 mg pitavastatine. In week 52 werd virologisch falen (gedefinieerd als een viruslast van  $> 200$  kopieën HIV-1 RNA/ml en een  $> 0,3$ -log toename ten opzichte van de uitgangswaarde) gemeld bij 4 proefpersonen (3,2%) in de groep die pitavastatine kreeg en 6 proefpersonen (4,8%) in de groep die pravastatine kreeg, zonder statistisch significante verschillen tussen de behandelingen.

In het REPRIEVE-onderzoek werden in totaal 7.769 HIV-geïnfecteerde deelnemers met een laag tot matig risico op cardiovasculaire ziekte die een antivirale behandeling kregen, gerandomiseerd naar pitavastatine 4 mg of placebo, en langdurig gemonitord op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 50 jaar en gemiddeld leefden deelnemers al 13 jaar met HIV (gemiddeld aantal CD4+-cellen 621 cellen/mm<sup>3</sup>); 32% van de deelnemers was vrouw. Het onderzoek werd gestaakt na een gemiddelde behandelingsperiode van 5,1 jaar (bereik: 4,4-5,9).

De incidentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen in de groep die pitavastatine kreeg, was 4,81 per 1.000 patiëntjaren en voor de placebogroep 7,32 per 1.000 patiëntjaren (hazardratio 0,65; 95%-BI 0,48-0,90;  $P = 0,002$ ). De incidentie van diabetes in de groep die pitavastatine kreeg, was 206 (5,3%) en in de placebogroep 155 (4,0%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Pitavastatine wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste deel van het maagdarmkanaal en piekplasmaconcentraties worden binnen één uur na orale toediening bereikt. Absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De onveranderd actieve stof ondergaat enterohepatische circulatie en wordt goed geabsorbeerd uit het jejunum en ileum. De absolute biologische beschikbaarheid van pitavastatine is 51%.

### Distributie

Pitavastatine wordt voor meer dan 99% aan eiwit gebonden in humaan plasma, voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuurglycoproteïne en het gemiddelde distributievolume is ongeveer 133 l. Pitavastatine wordt actief getransporteerd in hepatocyten, waar de werking en het metabolisme plaatsvindt door diverse levertransporters inclusief OATP1B1 en OATP1B3. Plasma-AUC is variabel met een ongeveer 4-voudige spreiding tussen de hoogste en laagste waarden. Onderzoeken met SLCO1B1 (het gen dat OATP1B1 codeert) geven aan dat polymorfisme van dit gen verantwoordelijk kan zijn voor veel van de variabiliteit in AUC. Pitavastatine is geen substraat voor p-glycoproteïne.

### Biotransformatie

Voornamelijk onveranderde pitavastatine circuleert in plasma. De belangrijkste metaboliet is het niet-werkzame lacton dat wordt gevormd via een ester-type pitavastatineglucuronideconjugaat door UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A3 en 2B7). In vitro-onderzoeken, waarin gebruik werd gemaakt van 13 humane cytochroom P450 (CYP)-isoformen, geven aan dat het metabolisme van pitavastatine door CYP minimaal is; CYP2C9 (en in mindere mate CYP2C8) is verantwoordelijk voor het metabolisme van pitavastatine in minder belangrijke metabolieten.

## Eliminatie

Onveranderd pitavastatine wordt snel uit de lever in de gal geklaard, maar ondergaat enterohepatische hercirculatie, hetgeen bijdraagt aan de werkingsduur ervan. Minder dan 5% van pitavastatine wordt uitgescheiden in de urine. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd varieert van 5,7 uur (enkele dosis) tot 8,9 uur (steady state) en de schijnbare geometrische gemiddelde orale klaring is 43,4 l/uur na een enkele dosis.

## Effect van voedsel

De maximale plasmaconcentratie van pitavastatine werd met 43% verminderd toen het met een zeer vette maaltijd werd genomen, maar AUC was onveranderd.

## Speciale populaties

### Ouderen

In een farmacokinetisch onderzoek waarin gezonde jongere en oudere ( $\geq 65$  jaar) vrijwilligers werden vergeleken, was de AUC van pitavastatine 1,3-voudig hoger bij oudere proefpersonen. Dit heeft geen effect op de veiligheid of werkzaamheid van Livazo bij oudere patiënten in klinische onderzoeken.

### Geslacht

In een farmacokinetisch onderzoek waarin gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers werden vergeleken, was de AUC van pitavastatine bij vrouwen 1,6-voudig verhoogd. Dit heeft geen effect op de veiligheid of werkzaamheid van Livazo bij vrouwen in klinische onderzoeken.

### Ras

Er was geen verschil in het farmacokinetische profiel van pitavastatine tussen gezonde Japanse en blanke vrijwilligers wanneer rekening werd gehouden met leeftijd en lichaamsgewicht.

### Pediatrie patiënten

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over kinderen en adolescenten. In onderzoek NK-104-4.01EU (zie rubriek 5.1) onthulde minimale bloedafname een dosisafhankelijk effect op de plasmaconcentraties van pitavastatine 1 uur na de dosis. Er was ook een aanwijzing dat de concentratie 1 uur na de dosis (omgekeerd) evenredig was met het lichaamsgewicht en mogelijk hoger is bij kinderen dan bij volwassenen.

### Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met matige nierinsufficiëntie en patiënten die hemodialyse ontvangen waren verhogingen van AUC-waarden respectievelijk 1,8-voudig en 1,7-voudig (zie rubriek 4.2).

### Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met milde (Child-Pugh A) leverinsufficiëntie was de AUC 1,6 keer hoger dan die bij gezonde proefpersonen, terwijl voor patiënten met matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie was de AUC 3,9-voudig hoger. Dosisrestricties worden aanbevolen bij patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Livazo is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Aanwijzingen voor niertoxiciteit werden gezien bij apen bij blootstellingen hoger dan die werden bereikt bij volwassen mensen die de maximale dagelijkse dosis van 4mg kregen toegediend en uitscheiding via de urine speelt een veel grotere rol bij de aap dan bij andere diersoorten. In-vitro-onderzoeken met levermicrosomen geven aanwijzingen dat een aap-specifieke metaboliet betrokken kan zijn. De bij apen waargenomen

effecten op de nier hebben waarschijnlijk geen klinische relevantie voor mensen, maar de mogelijkheid van nadelige effecten op de nier kunnen niet volledig worden uitgesloten.

Pitavastatine heeft geen effect op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie en er was geen bewijs van teratogene potentie. Bij hoge doses werd echter maternale toxiciteit waargenomen. Een onderzoek bij ratten liet bij doseringen van 1mg/kg/dag (ongeveer 4 keer hoger dan de hoogste dosis bij mensen op AUC-basis) maternale mortaliteit zien bij of tegen het einde van de dracht hetgeen vergezeld ging met foetale en neonatale sterfte. Er zijn geen onderzoeken gedaan bij jonge dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern**

Lactosemonohydraat  
Laag-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Hypromellose (E464)  
Magnesiumaluminometasilicaat  
Magnesiumstearaat

#### **Filmomhulling**

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Triethylcitraat (E1505)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte PVdC-gecoate PVC/AL-blisterverpakkingen in dozen van 7, 28, 30, 90 of 100 tabletten.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Kowa Pharmaceutical Europe GmbH.,  
Görreshof 151, 53347 Alfter, Duitsland.

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

RVG 106928

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2010

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 31 juli 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 2 januari 2025