

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine Macleods 5 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Macleods 10 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Macleods 20 mg, filmomhulde tabletten
Rosuvastatine Macleods 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: elke tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 29,750 mg lactosemonohydraat.

10 mg: elke tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 59,500 mg lactosemonohydraat.

20 mg: elke tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 119,000 mg lactosemonohydraat.

40 mg: elke tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 238,000 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

5 mg: filmomhulde tabletten.

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "CL" aan één zijde en "86" aan de andere zijde (grootte bij benadering: 5,1 mm).

10 mg: filmomhulde tabletten.

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "CL87" aan één zijde en vlak aan de andere zijde (grootte bij benadering: 6,1 mm).

20 mg: filmomhulde tabletten.

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "CL88" aan één zijde en vlak aan de andere zijde (grootte bij benadering: 8,1 mm).

40 mg: filmomhulde tabletten.

Roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "CL89" aan één zijde en vlak aan de andere zijde (grootte bij benadering: 13,6 × 7,6 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypercholesterolemie

Volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 6 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde dyslipidemie (type IIb) als een adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

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

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alvorens de behandeling te starten, dient de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen dat tijdens de behandeling dient te worden voortgezet. De dosering dient individueel te worden bepaald afhankelijk van de doelstelling van de behandelingen de respons van de patiënt, met gebruikmaking van de huidige consensusrichtlijnen.

Rosuvastatine Macleods mag op elk moment van de dag worden gegeven, met of zonder voedsel.

Behandeling van hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosis is eenmaal daags 5 of 10 mg oraal voor zowel patiënten die nog geen statine hebben gebruikt als patiënten die overschakelen van een andere HMG-CoA-reductaseremmer. Bij de keuze van een startdosis dient zowel met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt als met het toekomstige cardiovasculaire risico en met het risico van bijwerkingen (zie hieronder) rekening te worden gehouden. Indien nodig, kan na 4 weken de dosis worden aangepast tot het volgende dosisniveau (zie rubriek 5.1). In het kader van de toegenomen meldingsfrequentie van bijwerkingen met de dosis van 40 mg vergeleken met de lagere doses (zie rubriek 4.8), mag uiteindelijke titratie tot de maximumdosis van 40 mg alleen worden overwogen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een groot cardiovasculair risico (met name patiënten met familiale hypercholesterolemie), die hun doelstelling voor de behandeling niet bereiken met 20 mg en bij wie een routinecontrole zal worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Wanneer de dosis van 40 mg wordt ingesteld, wordt toezicht door een specialist aanbevolen.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Tijdens het onderzoek naar vermindering van het cardiovasculaire risico was de gebruikte dosis 20 mg per dag (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Pediatrisch gebruik dient te worden begeleid door een specialist.

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

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

- Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke dosisbereik 5-10 mg oraal eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doses boven de 10 mg zijn niet onderzocht bij deze populatie.
- Bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke dosisbereik 5-20 mg oraal eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doses boven de 20 mg zijn niet onderzocht bij deze populatie.

Titratie dient plaats te vinden op geleide van de individuele respons en verdraagbaarheid bij pediatrische patiënten, zoals aanbevolen door de aanbevelingen voor behandeling bij kinderen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen vooraleer wordt gestart met een behandeling met rosuvastatine. Dit dieet dient tijdens de behandeling met rosuvastatine te worden voortgezet.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Bij kinderen van 6 tot 17 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen maximale dosering eenmaal daags 20 mg. Een startdosering van eenmaals daags 5 tot 10 mg, afhankelijk van leeftijd, gewicht en eerder gebruik van statines, wordt geadviseerd. Titratie tot de maximale dosering van eenmaal daags 20 mg dient uitgevoerd te worden in overeenstemming met de individuele reactie en tolerantie in pediatrie patiënten, zoals aanbevolen bij de aanbevelingen voor pediatrie patiënten (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen op een standaard cholesterolverlagend dieet geplaatst te worden voor aanvang van de behandeling met rosuvastatine; dit dieet dient voortgezet te worden gedurende de behandeling met rosuvastatine.

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

De tablet van 40 mg is niet geschikt voor gebruik bij pediatrie patiënten.

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Rosuvastatine Macleods niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij ouderen

Bij patiënten > 70 jaar wordt een startdosis van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er is geen andere dosisaanpassing nodig met betrekking tot leeftijd.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosis van 5 mg aanbevolen. De dosis van 40 mg is bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis gecontra-indiceerd. Het gebruik van Rosuvastatine Macleods filmomhulde tabletten bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is gecontra-indiceerd voor alle doses (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Er was geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine bij personen met een Child-Pugh-score van 7 of lager. Een toegenomen systemische blootstelling is echter wel waargenomen bij personen 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 personen met een Child-Pugh-score hoger dan 9. Rosuvastatine Macleods zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij personen van Aziatische afkomst is een verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosis voor patiënten van Aziatische afkomst is 5 mg. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Genetische polymorfismen

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Voor patiënten van wie bekend is dat zij dergelijke specifieke soorten polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosis van Rosuvastatine Macleods aanbevolen.

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosis 5 mg (zie rubriek 4.4).

De dosis van 40 mg is voor sommige van deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig therapie

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (waaronder rhabdomyolyse) is verhoogd wanneer Rosuvastatine Macleods gelijktijdig worden toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de rosuvastatineconcentratie in plasma kunnen verhogen (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubriek 4.4 en 4.5). Indien mogelijk, dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen en, indien nodig, dient te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met Rosuvastatine

Macleods. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatine Macleods onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassingen van de dosering van Rosuvastatine Macleods nauwgezet te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

4.3. Contra-indicaties

Rosuvastatine Macleods isgecontra-indiceerd:

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

De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of een fibraat in de anamnese
- alcoholmisbruik
- situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden
- Aziatische patiënten
- gelijktijdig gebruik van fibraten

(Zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren

Proteïnurie, vastgesteld met een dipsticktest en voornamelijk van tubulaire aard, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doses van Rosuvastatine Macleods, met name 40 mg. In de meeste gevallen was deze van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie bleek niet voorspellend te zijn voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Het aantal meldingen van ernstige nieraandoeningen tijdens postmarketinggebruik is hoger bij de dosis van 40 mg. Een beoordeling van de nierfunctie dient te worden overwogen gedurende de routinecontrole van patiënten die behandeld worden met een dosis van 40 mg.

Effecten op de skeletspier

Effecten op de skeletspier zoals myalgie, myopathie en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die met Rosuvastatine Macleods werden behandeld met alle doses en in het bijzonder met doses van > 20 mg. Zeer zelden werden gevallen van rabdomyolyse gemeld bij het gebruik van ezetimibe

in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers. Een farmacodynamische interactie kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.5) en men dient de combinatie ervan met voorzichtigheid te gebruiken.

Zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het aantal meldingen van rhabdomyolyse, geassocieerd met Rosuvastatine Macleods, tijdens postmarketinggebruik hoger bij de dosis van 40 mg.

Creatinekinasemeting

Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van toename van CK die de interpretatie van de uitkomst kan beïnvloeden. Als de uitgangswaarden 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 van $> 5 \times \text{ULN}$ bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Voorde behandeling

Rosuvastatine Macleods, evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers, dienen met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse.

Dergelijke factoren omvatten:

- nierfunctiestoornis
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of een fibraat in de anamnese
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het voordeel en wordt klinische controle aanbevolen. Als de uitgangswaarden van de CK-spiegels significant zijn toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$), mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten dient te worden gevraagd om onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkrampen, 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK spiegels $\leq 5 \times \text{ULN}$ 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 dosis van Rosuvastatine Macleods of van een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer met nauwlettende controle te worden overwogen. Routinematige controle van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet gerechtvaardigd. Zeer zelden is er een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens of na behandeling met statines, met inbegrip van rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en verhoogde creatinekinasespiegels in serum, die ondanks het stopzetten van de behandeling met statine aanhouden.

In klinische studies waren er bij het geringe aantal patiënten die behandeld werden met Rosuvastatine Macleods in combinatie met andere geneesmiddelen, geen aanwijzingen voor toegenomen effecten op de skeletspier. Bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibrinezuurderivaten, waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, antimycotica van het azol-type,

proteaseremmers en antibiotica van het macrolide-type, is echter 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 Rosuvastatine Macleods met gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere veranderingen van de lipidenwaarden door het gecombineerde gebruik van Rosuvastatine Macleods en fibraten of niacine dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine Macleods filmomhulde mag niet tegelijkertijd 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 patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te roepen als ze symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid ondervinden.

De behandeling met statine mag zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient de noodzaak van gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Macleods en fusidinezuur alleen per geval en onder nauwlettend medisch toezicht te worden overwogen.

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

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Rosuvastatine Macleods moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Ernstige cutane bijwerkingen

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

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

Effecten op de lever

Net zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers moet Rosuvastatine Macleods met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

Het wordt aanbevolen om leverfunctietests uit te voeren vóór, en 3 maanden na het starten van de behandeling. Als de transaminasewaarde in serum hoger is dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, moet worden gestopt met Rosuvastatine Macleods of moet de dosis worden verlaagd. Tijdens postmarketinggebruik is het aantal meldingen van ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminasen) hoger bij de dosis van 40 mg.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyreoïdie of nefrotisch syndroom, moet de onderliggende ziekte eerst worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatine Macleods te starten.

Ras

Uit farmacokinetische onderzoeken is gebleken dat er een toegenomen blootstelling is bij personen van Aziatische afkomst in vergelijking met personen van Kaukasische afkomst (zie rubriek 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. Zowel het voordeel van lipidenverlaging door gebruik van Rosuvastatine Macleods, als mogelijk verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine dienen overwogen te worden bij aanvang van de therapie en bij titratie van de doses van Rosuvastatine Macleods in HIV-patiënten die proteaseremmers krijgen, bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Het gelijktijdige gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen, tenzij de dosis van Rosuvastatine Macleods wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Lactose-intolerantie

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

Interstitiële longziekte

Er werden uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte gemeld met sommige statines, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De verschijnselendie voorkomen, kunnen bestaan uit dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines worden gestaakt.

Diabetes mellitus

Er zijn gegevens die erop duiden dat statines, als klasse, de bloedglucosespiegel verhogen en dat bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes een niveau van hyperglykemie kan worden bereikt waarbij een formele diabetesbehandeling aangewezen is. Dit risico weegt echter niet op tegen de daling van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om te stoppen met de statinebehandeling. Patiënten die een risico lopen (nuchtere glucosewaarde van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; verhoogde triglyceridenwaarden; hypertensie), dienen zowel klinisch als biochemisch gecontroleerd te worden, conform de nationale richtlijnen.

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

Pediatrische patiënten

De evaluatie van lineaire groei (lengte), gewicht, BMI (*body mass index*) en secundaire kenmerken van seksuele ontwikkeling op basis van Tanner-stadia, bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar die werden behandeld met rosuvastatine, is beperkt tot een periode van twee jaar. Na een behandeling gedurende een tweejarige studie werd geen effect vastgesteld op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling (zie rubriek 5.1).

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen die gedurende 52 weken rosuvastatine kregen, werden CK verhogingen van > 10 x ULN en spiersymptomen, na inspanning of verhoogde fysieke activiteit, vaker waargenomen dan werd waargenomen in klinische studies met volwassenen (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine

Transporteiwitremmers: Rosuvastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, waaronder de leveropnametransporter OATP1B1 en effluxtransporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Macleods met geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde rosuvastatineconcentratie in plasma en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5 tabel 1).

Ciclosporine: Gedurende gelijktijdige behandeling met Rosuvastatine Macleods en ciclosporine lagen de AUC-waarden van rosuvastatine gemiddeld 7 maal hoger dan deze die bij gezonde vrijwilligers werden waargenomen (zie tabel 1). Rosuvastatine Macleods zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine krijgen (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van ciclosporine niet.

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme niet bekend is, kan het gelijktijdige gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie tabel 1). In een farmacokinetisch onderzoek bijvoorbeeld was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een verhoging van de AUC en C_{max} van rosuvastatine met respectievelijk ongeveer driemaal en zevenmaal. Het gelijktijdige gebruik van Rosuvastatine Macleods en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen nadat zorgvuldig werd nagegaan of

Rosuvastatine Macleods dosis aanpassingen noodzakelijk zijn op basis van de te verwachten verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5 tabel 1).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van Rosuvastatine Macleods 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 onderzoeken naar de interactie wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doses (> of gelijk aan 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) verhogen het risico van myopathie wanneer ze gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers worden gegeven, vermoedelijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken wanneer ze alleen worden gegeven. De dosis van 40 mg is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.4). Deze patiënten moeten eveneens starten met de dosis van 5 mg.

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

Antacida: De gelijktijdige toediening van Rosuvastatine Macleods en een suspensie van een antacidum dat aluminium en magnesiumhydroxide bevat, leidde tot een afname van de rosuvastatineconcentratie in plasma met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na Rosuvastatine Macleods werd toegediend. Het klinische belang van deze interactie is niet onderzocht.

Erytromycine: Gelijktijdig gebruik van Rosuvastatine Macleods en erytromycine leidde voor rosuvastatine tot een daling van de AUC met 20% en een daling van de C_{max} met 30%. Deze interactie wordt mogelijk veroorzaakt door de toename van de darmmotiliteit door erytromycine.

Ticagrelor: Ticagrelor kan de renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, waardoor het risico op accumulatie van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot vermindering van de nierfunctie, een verhoogde CK spiegel en rbdomyolyse.

Cytochroom P450-enzymen: *In vitro* en *in vivo* studies hebben aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor van cytochroom P450-iso-enzymen is. Rosuvastatine is bovendien een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties ten gevolge van het cytochroom P450-gemedieerde 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 aanpassingen van de dosis van rosuvastatine vereisen (zie ook tabel 1): Wanneer het noodzakelijk is om Rosuvastatine Macleods gelijktijdig toe te dienen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moeten de doses van Rosuvastatine Macleods worden aangepast. Als de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of meer is, moet worden gestart met een eenmaal daagse dosis Rosuvastatine Macleods van 5 mg. De dagelijkse maximumdosis van Rosuvastatine Macleods moet dusdanig worden aangepast dat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg Rosuvastatine Macleods, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel, zoals een dosis van 20 mg van Rosuvastatine Macleods met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een

dosis van 10 mg van Rosuvastatine Macleods met de combinatie ritonavir/atazanavir (3,1-voudige toename).

Als voor een geneesmiddel is waargenomen dat deze de AUC van rosuvastatine met minder dan het tweevoud verhoogd, hoeft de startdosering niet verlaagd te worden maar is voorzichtigheid geboden als de dosering van Rosuvastatine Macleods filmomhulde tabletten hoger is dan 20 mg.

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

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddeldosisregime	Rosuvastatinedosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(400 mg-100 mg-100 mg) +Voxilaprevir (100 mg) d.d., 15 dagen	10 mg, enkelvoudige 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-voudige ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkelvoudige dosis	5,2-voud↑
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg, enkelvoudige dosis	3,8-voud↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	3,1-voudige ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkelvoudige dosis	2,7-voud↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir150 mg/ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkelvoudige dosis	2,6-voud↑
Teriflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d.,11 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	2,3-voud↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mgd.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-voudige ↑
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, enkelvoudige dosis	2-voudige ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2,0-voud ↑
Febuxostat 120 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	1,9-voudige ↑

Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddeldosisregime	Rosuvastatinedosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Eltrombopag 75 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,6-voudige ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voudige ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,4-voudige ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voudige ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	**1,4-voudige ↑
Ezetimibe 10 mg d.d., 14 dagen	10 mg, d.d., 14 dagen	**1,2-voudige ↑
Afname van de AUC van rosuvastatine		
Interagerend geneesmiddeldosisregime	Rosuvastatinedosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Erytromycine 500 mg q.i.d., 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkelvoudige dosis	47% ↓
<p>*Gegevens weergegeven als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Gegevens weergegeven als procentuele verandering geven het procentuele verschil weer ten opzichte van alleen rosuvastatine.</p> <p>Een toename is weergegeven als “↑”, een afname als “↓”.</p> <p>**Verschillende onderzoeken naar de interactie zijn uitgevoerd met verschillende doseringen van rosuvastatine, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.</p> <p>AUC = Area Under Curve; d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d. = driemaal daags; q.i.d. = viermaal daags</p>		

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUC-ratio van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening: Aleglitazar 0,3 mg 7 dagen dosering; Fenofibraat 67 mg 7 dagen t.d.d. dosering; Fluconazol 200 mg 11 dagen d.d. dosering; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen b.d.d. dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dagen b.d.d. dosering; Rifampine 450 mg 7 dagen d.d. dosering; Silymarine 140 mg 5 dagen t.d.d. dosering.

Effect van rosuvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Vitamine K-antagonisten: Zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine of een ander coumarine anticoagulans) het starten van een behandeling met Rosuvastatine Macleods of een doseringsverhoging ervan leiden tot een stijging van de *International Normalised Ratio* (INR). Staken van de behandeling of verlagen van de dosis van Rosuvastatine Macleods kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk de INR adequaat op te volgen.

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdig gebruik van Rosuvastatine Macleods 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 dosis van een oraal anticonceptivum rekening te houden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over personen die gelijktijdig Rosuvastatine Macleods en HST gebruiken. Daarom kan een soortgelijk effect niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

Andere geneesmiddelen:

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

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

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet behandeling met Rosuvastatine Macleods filmomhulde tabletten worden stopgezet zolang de behandeling met fusidinezuur duurt. **Zie ook rubriek 4.4.**

Pediatrie patiënten: Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De omvang van interacties bij pediatrie populatie is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine Macleods zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geschikte anticonceptie gebruiken.

Aangezien cholesterol en andere producten van de cholesterolbiosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus weegt het mogelijke risico van het remmen van HMG-CoA-reductase zwaarder dan het voordeel van de behandeling tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek verschaft beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit product, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

Bij ratten wordt rosuvastatine in de melk uitgescheiden. Bij mensen zijn er geen gegevens over uitscheiding via de moedermelk (zie rubriek 4.3).

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van Rosuvastatine Macleods op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Gebaseerd op de farmacodynamische eigenschappen ervan is het echter onwaarschijnlijk dat Rosuvastatine Macleods deze vaardigheden beïnvloed. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen met rosuvastatin zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinischestudies werd minder dan 4% van de patiënten die werden behandeld met Rosuvastatine Macleods uit het onderzoek teruggetrokken vanwege bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel is het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine weergegeven, gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uitgebreide postmarketingervaring. De hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK).

De frequentie van de bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende afspraak: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			Trombocytopenie		
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			Overgevoelighedsreacties, waaronder angio-oedeem		
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychische stoornissen</i>					Depressie
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid			Poly-neuropathie Geheugenverlies	Perifere neuropathie Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries) Myasthenia gravis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>					Hoesten Dyspneu
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Constipatie Nausea Abdominale pijn		Pancreatitis		Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Verhoogde levertransaminasen	Geelzucht Hepatitis	

<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Pruritus Uitslag Urticaria			Stevens-johnson-syndroom Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Myalgie		Myopathie (waaronder myositis) Rabdomyolyse Lupusachtig syndroom Spierscheur	Artralgie	Spieraandoening en, soms gecompliceerd door ruptuur Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>				Hematurie	
<i>Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen</i>				Gynaecomastie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie				Oedeem
<i>Oogaandoeningen</i>					Oculaire myasthenie
¹ De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucosewaarde $\geq 5,6$ mmol/l; BMI > 30 kg/m ² ; verhoogde triglyceridenwaarden; voorgeschiedenis van hypertensie).					

Net zoals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers lijkt de incidentie van bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, vastgesteld met een dipsticktest en voornamelijk van tubulaire aard, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Rosuvastatine Macleods. Verschuivingen van urine-eiwit van “afwezig of sporen” naar “++” of meer zijn waargenomen bij < 1% van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van “afwezig of sporen” naar “+” werd waargenomen met de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. De controle van gegevens uit klinische studies en postmarketingervaring heeft tot op heden geen causaal verband vastgesteld tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Rosuvastatine Macleods. Uit gegevens van klinisch onderzoek is gebleken dat het optreden hiervan laag is.

Effecten op de skeletspier: Effecten op de skeletspier zoals myalgie, myopathie (waaronder myositis) en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen zijn gemeld bij patiënten die met Rosuvastatine Macleods werden behandeld met alle doses en in het bijzonder met doses van > 20 mg.

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

Effecten op de lever: Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers werd bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine namen een dosisafhankelijke toename van transaminasen waargenomen; de meerderheid van deze gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Het aantal meldingen van rabdomyolyse, ernstige nieraandoeningen en ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoging van levertransaminasen) is hoger bij de dosis van 40 mg.

Pediatrie populatie: In een 52 weken durend klinische studiewerden verhogingen van creatinekinase > 10 x ULN en spijsymptomen na inspanning of na verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.4). Overigens was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

In geval van overdosering is er geen specifieke behandeling. In geval van overdosering, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en dienen, indien nodig, ondersteunende maatregelen te worden genomen. Leverfunctietestwaarden en CK-waarden moeten worden gecontroleerd. 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 snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym 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, waardoor zowel opname als katabolisme van LDL worden bevorderd. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-deeltjes vermindert. Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine reduceren een verhoogde LDL-cholesterol, totale cholesterol en triglyceriden, en verhogen HDL-cholesterol. Ze verlagen ook ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhogen ApoA-I (zie tabel 3). Rosuvastatine verlagen ook de LDL-C/HDL-C, totale C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I-ratio's.

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

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

Binnen 1 week na aanvang van de behandeling wordt een therapeutisch effect verkregen en binnen 2 weken wordt 90% van de maximale respons bereikt. Na 4 weken wordt doorgaans de maximumrespons bereikt en die blijft daarna gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rosuvastatine zijn doeltreffend bij volwassenen met hypercholesterolemie, met en zonder hypertriglyceridemie, ongeacht ras, geslacht of leeftijd en zijn ook doeltreffend bij speciale populaties, zoals patiënten met diabetes of familiale hypercholesterolemie.

Uit gepoolde fase III-gegevens blijkt dat Rosuvastatine bij de meerderheid van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddelde uitgangswaarden van LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) doeltreffend zijn bij de behandeling naar de streefwaarden van de erkende *European Atherosclerosis Society* (EAS; 1998). Ongeveer 80% van de patiënten die werden behandeld met 10 mg, bereikte de EAS-streefwaarden voor LDL-C-waarden (< 3 mmol/l).

In een groot onderzoek kregen 435 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie 20 mg tot 80 mg Rosuvastatine met een opgelegde titratieopzet. Alle doses vertoonden een gunstig effect op lipidenparameters en voor behandeling tot streefwaarden. LDL-C werd met 53% gereduceerd na titratie tot een dagelijkse dosis van 40 mg (12 weken behandeling). Drieëndertig procent (33%) van de patiënten bereikte de EAS-richtlijnen voor LDL-C-waarden (< 3 mmol/l).

In een *open-label* studiemet opgelegde titratie werden 42 patiënten (waaronder 8 pediatrische patiënten) met homozygote familiale hypercholesterolemie geëvalueerd voor hun respons op 20-40 mg Rosuvastatine. Bij de totale populatie bedroeg de gemiddelde verlaging van LDL-C 22%.

In klinische studiesmet een beperkt aantal patiënten is aangetoond dat Rosuvastatine een additioneel effect van werkzaamheid hebben bij het verlagen van triglyceridenwaarden wanneer ze in combinatie met

fenofibraat worden gebruikt en een additioneel effect hebben bij het verhogen van HDL-C-waarden wanneer ze in combinatie met niacine worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

In een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerde 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 (vastgesteld aan de hand van de dikte van de intima media van de carotiden (CIMT)), gerandomiseerd naar 40 mg rosuvastatine eenmaal daags of placebo gedurende 2 jaar. Rosuvastatine vertraagde op significante wijze de progressiesnelheid van de maximale CIMT voor de 12 plaatsen op de halsslagers in vergelijking met placebo met -0,0145 mm/jaar [95% betrouwbaarheidsinterval -0,0196; -0,0093; $p < 0,0001$]. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg -0,0014 mm/jaar (-0,12%/jaar (niet significant) voor rosuvastatine in vergelijking met een progressie van +0,0131 mm/jaar (1,12%/jaar ($p < 0,0001$)) voor 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 METEOR heeft een laag risico voor coronaire hartziekten en is niet de doelpopulatie voor Rosuvastatine 40 mg, filmomhulde tabletten. De dosis van 40 mg mag alleen 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 belangrijke atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen geëvalueerd bij 17.802 mannen (≥ 50 jaar) en vrouwen (≥ 60 jaar).

De deelnemers aan de studie kregen willekeurig placebo ($n=8.901$) of 20 mg rosuvastatine eenmaal daags ($n=8.901$) toegewezen, 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 rosuvastatinegroep, vergeleken met de placebogroep.

In een *post-hoc* analyse van een subgroep van personen met een groot risico en met een uitgangswaarde voor de Framingham-risicoscore van $> 20\%$ (1558 personen), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct ($p=0,028$) onder behandeling met rosuvastatine *versus* placebo. De absolute risicoreductie voor het aantal voorvallen per 1.000 patiëntjaren bedroeg 8,8. De totale mortaliteit was onveranderd in deze groep met groot risico ($p=0,193$). In een *post-hoc* analyse van een subgroep van personen met een groot risico (in totaal 9.302 personen) en met een uitgangswaarde voor de risicoscore van $\geq 5\%$ (geëxtrapoleerd om personen ouder dan 65 jaar te includeren), was er een significante reductie van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct ($p=0,0003$) onder behandeling met rosuvastatine *versus* placebo. De absolute risicoreductie voor het aantal voorvallen per 1.000 patiëntjaren bedroeg 5,1. De totale mortaliteit was onveranderd in deze groep met groot risico ($p=0,076$).

In de JUPITER-studie stopte 6,6% van de personen onder rosuvastatine en 6,2% van de personen onder placebo het gebruik van de onderzoeksmedicatie vanwege 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 met een percentage van meer 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 dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch, placebo-gecontroleerd, 12 weken durende studie (n=176; 97 jongens en 79 meisjes), gevolgd door een 40 weken durende (n=173; 96 jongens en 77 meisjes), *open-label* dosistitratiefase van rosuvastatine ontvingen patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar (Tanner stadium II-V; vrouwelijke patiënten ten minste 1 jaar postmenarche) met heterozygote familiale hypercholesterolemie gedurende 12 weken dagelijks 5, 10 of 20 mg rosuvastatine of placebo en daarna ontvingen ze allemaal dagelijks rosuvastatine gedurende 40 weken. Bij opname in het onderzoek was ongeveer 30% van de patiënten van 10 tot 13 jaar oud en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in respectievelijk Tanner stadium II, III, IV en V.

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

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

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

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

Na een behandeling van 24 maanden met rosuvastatine, was de gemiddelde procentuele daling (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde -43% (uitgangswaarde: 236 mg/dl; maand 24: 133 mg/dl). Voor elke leeftijdsgroep waren de gemiddelde procentuele dalingen (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarden -43% (uitgangswaarde: 234 mg/dl; maand 24: 124 mg/dl); -45% (uitgangswaarde: 234 mg/dl; maand 24: 124 mg/dl) en -35% (uitgangswaarde: 241 mg/dl; maand 24: 153 mg/dl) in respectievelijk de leeftijdsgroep van 6 tot < 10, 10 tot < 14 en 14 tot < 18.

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg bereikte eveneens statistisch significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor de volgende secundaire lipiden- en lipoproteïnevariabelen: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en werden gehandhaafd gedurende 2 jaar.

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

Rosuvastatine, werd bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter, cross-over studie, 20 mg eenmaal daags versus placebo, in 14 kinderen en adolescenten (meteen leeftijd van 6 tot 17 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie. Het onderzoek omvatte een vier weken durende introductiefase van een behandeling met een dieet en rosuvastatine 10 mg, een cross-over fase bestaande uit een behandelperiode van 6 weken met 20 mg rosuvastatine voorafgegaan of gevolgd door een behandelperiode van 6 weken met placebo, en een 12

wekendurende onderhoudsfase waarin alle patiënten werden behandeld met 20 mg rosuvastatine. Patiënten die bij aanvang van de studie behandeld werden met ezetimibe of een afarese behandeling ondergingen, hebben deze behandeling voortgezet tijdens de studie.

Een statistisch significante ($p=0,005$) reductie van LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL of 2,2 mmol/l) is waargenomen na een behandeling van 6 weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. Statistisch significante reducties van totaal cholesterol (20,1%, $p=0,003$), non-HDL-C (22,9%, $p=0,003$) en ApoB (17,1%, $p=0,024$) zijn waargenomen. Reducties van TG, LDL-C/HDL-C, totaal cholesterol/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C en ApoB/ApoA-1 zijn ook waargenomen na een behandeling van zes weken met 20 mg rosuvastatine versus placebo. De afname van LDL-C na zes weken behandeling met 20 mg rosuvastatine na een behandeling van zes weken met een placebo, hield gedurende 12 weken gecontinueerde therapie aan. Eén patiënt had een verdere afname van LDL-C (8,0%), totaal cholesterol (6,7%) en non-HDL-C (7,4%) na zes weken behandeling met 40 mg na dosisverhoging.

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

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) 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 pediatrie patiënten bij de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, primaire gecombineerde (gemengde) 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 treden de maximale plasmaconcentraties van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 20%.

Distributie

Rosuvastatine wordt in grote mate door de lever opgenomen. De lever is de voornaamste plaats van cholesterol synthese en klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine bedraagt ongeveer 134 l. Rosuvastatine wordt voor ongeveer 90% aan plasma-eiwitten gebonden, hoofdzakelijk aan albumine.

Biotransformatie

Rosuvastatine wordt in beperkte mate (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. In-vitro-onderzoek naar metabolisme, waarbij gebruikgemaakt wordt van humane hepatocyten, duidt erop dat rosuvastatine een

slecht substraat voor cytochroom P450-gebaseerd metabolisme is. CYP2C9 was het voornaamste betrokken iso-enzym; 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de metabolieten N-desmethyl en lacton. De metaboliet N-desmethyl is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief wordt beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de activiteit van circulerende HMG-CoA-reductaseremmer.

Eliminatie

Ongeveer 90% van de dosis rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden in de feces (bestaande uit geabsorbeerde en niet-geabsorbeerde werkzame stof); het restant wordt in de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doses. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring bedraagt ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Net zoals 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 dosis. Er zijn geen veranderingen in de farmacokinetische parameters na herhaalde dagelijkse doses.

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 familiale hypercholesterolemie blijkt vergelijkbaar te zijn met of lager te zijn dan die bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie hieronder “Pediatrie populatie”).

Ras: Farmacokinetische onderzoeken duiden op een ongeveer tweevoudige toename in mediane AUC en C_{max} bij Aziatische personen (uit Japan, China, Filipijnen, Vietnam en Korea) in vergelijking met personen van het Kaukasische ras. Aziatisch-Indische personen vertonen ongeveer een 1,3-voudige toename in mediane AUC en C_{max} . Een farmacokinetische analyse van de populatie duidde niet op klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek tussen Kaukasische en negroïde groepen.

Nierinsufficiëntie: In een onderzoek bij personen met verschillende gradaties van nierfunctiestoornis had een lichte tot matige nieraandoening geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de metaboliet N-desmethyl. Personen met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) hadden een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de concentratie van de metaboliet N-desmethyl in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij personen die hemodialyse ondergaan, waren de plasmaconcentraties van rosuvastatine bij *steady-state* ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een onderzoek met personen met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis was er geen bewijs voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij personen met een Child-Pugh-score van 7 of lager. Bij twee personen met een Child-Pugh-score van 8 en 9 is een toename van de systemische blootstelling waargenomen die minstens verdubbeld was in vergelijking met personen met een lagere Child-Pugh-score. Er is geen ervaring bij personen met een Child-Pugh-score van meer dan 9.

Genetische polymorfismen: Dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, waaronder rosuvastatine, betreft de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Bij patiënten met de genetische polymorfismen

SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA zijn geassocieerd met een grotere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) vergeleken met de genotypen SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze typen van polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosis van Rosuvastatine Macleods aanbevolen.

Pediatrische populatie: Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatriese patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 10 tot 17 of 6 tot 17 jaar (in totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatriese patiënten vergelijkbaar blijkt te zijn met of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar wat betreft dosis en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

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, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Specifieke tests naar de effecten op hERG werden niet beoordeeld. Bijwerkingen die niet zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus waren de volgende. In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever bij muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet bij apen werd in mindere mate een effect op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd 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, bij voor de moeder toxische doses bij een systemische blootstelling die enkele malen boven het therapeutische blootstellingsniveau lag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Watervrij dibasisch calciumfosfaat
Hypromellose 2910
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet

Hypromellose 2910
Titaandioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxide rood (E172) [voor tabletten van 10 mg, 20 mg en 40 mg]
IJzeroxide geel (E172) [voor tabletten van 5mg]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Koud gevormde blisterverpakkingen: Een blisterverpakking bestaat uit koud gevormd laminaat bestaande uit 25 µ OPA/45 µ aluminiumfolie/60 µ PVC als het vormende materiaal en gewoon 30 µ aluminiumfolie/6-8 gsm HSL als het afdekkende materiaal.

Verpakkingsgrootte: 7, 28, 30, 90, 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Flesverpakking: Een flesverpakking heeft een ronde, witte HDPE sluiting alsook pulp en een deklaag met silicagel sachet .

Verpakkingsgrootte: 7, 28, 30, 90, 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Macleods Pharma España S.L.U.
Avenida Diagonal, 409, 1ª Planta
08008 Barcelona
Spanje

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

Rosuvastatin Macleods 5mg, filmomhulde tabletten	RVG 118098
Rosuvastatin Macleods 10mg, filmomhulde tabletten	RVG 118106
Rosuvastatin Macleods 20mg, filmomhulde tabletten	RVG 118107
Rosuvastatin Macleods 40mg, filmomhulde tabletten	RVG 118108

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2017

Datum van verlenging van de vergunning: 8 januari 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 14 december 2023