

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Memantine EG 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van 13,5 mm – 7,3 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De behandeling dient te worden ingesteld en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van dementie van het Alzheimer-type. De behandeling mag enkel ingesteld worden indien een zorgverlener beschikbaar is, die regelmatig toeziet op het juiste gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose dient gesteld te worden aan de hand van de huidige richtlijnen. De tolerantie en dosering van memantine moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden, bij voorkeur binnen drie maanden na het begin van de behandeling. Daarna moeten het klinische voordeel van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling op regelmatige basis opnieuw geëvalueerd worden volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft en de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van de behandeling met memantine dient overwogen te worden als er geen therapeutisch effect meer aantoonbaar is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt.

##### *Volwassenen:*

##### Dosistitratie

De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze. Voor het opbouwen van de dosering zijn andere tabletsterkten verkrijgbaar.

##### Week 1 (dag 1-7):

De patiënt dient een 5 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

De patiënt dient één filmomhulde tablet van 10 mg per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21):

De patiënt dient een 15 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen gedurende 7 dagen.

Vanaf Week 4:

De patiënt dient een 20 mg filmomhulde tablet per dag in te nemen.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg per dag.

*Ouderen*

Op basis van de klinische studies is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag, zoals hierboven beschreven.

*Pediatrische patiënten*

Memantine EG wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een licht verstoorde nierfunctie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien de dosering na minstens 7 dagen behandeling goed wordt verdragen, zou de dosis volgens het standaard titratieschema kunnen worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

*Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Memantine EG is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Memantine EG dient eenmaal daags te worden toegediend en dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centraal zenuwstelsel- (CZS)-gerelateerde) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 “Eliminatie”) kunnen een zorgvuldig toezicht van de patiënt vereisen. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijv. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus*-bacteriën.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Daardoor zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder nauwgezette controle te staan.

#### Hulpstoffen

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

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

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkwijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan de werking van deze middelen wijzigen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk is.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden wegens het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA-antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Andere werkzame stoffen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook een wisselwerking hebben met memantine wat kan leiden tot een mogelijk risico op verhoogde plasmaspiegels.
- De serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) kan verlaagd zijn, wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Hoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden bij patiënten die gelijktijdig met orale anticoagulantia behandeld worden, de prothrombintijd of INR nauwgezet te volgen.

In farmacokinetische (PK) onderzoeken met enkelvoudige doses memantine bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame stoffen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavine bevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over aan memantine blootgestelde zwangerschappen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst op een mogelijk verminderde groei in de baarmoeder bij blootstelling aan doses die identiek of iets hoger zijn dan de blootstelling bij mensen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Memantine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

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

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer verminderen doorgaans de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Daarnaast heeft Memantine EG een lichte of matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met memantine en 1595 patiënten met placebo behandeld werden, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met memantine niet van die met placebo; de bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen met een hogere incidentie in de memantinegroep dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3 % vs respectievelijk 5,6 %), hoofdpijn (5,2 % vs 3,9 %), constipatie (4,6 % vs 2,6 %), slaperigheid (3,4 % vs 2,2 %) en hypertensie (4,1 % vs 2,8 %).

De bijwerkingen opgesomd in onderstaande tabel werden verzameld in klinische studies met memantine en sinds de introductie ervan op de markt. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, met gebruik van de volgende conventie: 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid
	Soms	Verwardheid
	Soms	Hallucinaties <sup>1</sup>
	Niet bekend	Psychotische reacties <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak	Evenwichtsstoornissen
	Soms	Abnormale gang
	Zeer zelden	Epilepsieaanvallen
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Veneuze trombo-embolie/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Constipatie
	Soms	Braken

	Niet bekend	Pancreatitis <sup>2</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde leverfunctietesten
	Niet bekend	Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Vermoeidheid

<sup>1</sup> Hallucinaties werden vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

<sup>2</sup> Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer werd in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, werden deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met memantine.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketingervaring.

#### *Symptomen*

Relatief hoge overdoseringen (200 mg respectievelijk 105 mg/dag gedurende 3 dagen) werden geassocieerd met ofwel alleen symptomen van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen. Bij de gevallen van overdosering met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, vertigo, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde gang) en/of in het gastro-intestinale stelsel (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosering overleefde de patiënt de inname van in totaal 2.000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later diplopie en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosering overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt had oraal 400 mg memantine gekregen. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychose, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, somnolentie, stupor, en bewusteloosheid.

### *Behandeling*

In geval van overdosering dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om de werkzame stof te verwijderen, bijv. maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreking van potentiële enterohepatische cyclus), verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In geval van tekenen en symptomen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een symptomatische klinische behandeling overwogen te worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel, Psychoanaleptica, Antidementiegenesmiddelen, Andere Antidementiegenesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijkere aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, in het bijzonder bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt tot zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltageafhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptorantagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

### Klinische studies

In een beslissende monotherapiestudie met een populatie van patiënten die leden aan matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden in totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. De studie toonde de voordelen van een behandeling met memantine in vergelijking met een behandeling met placebo aan na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; severe impairment battery (SIB):  $p=0,002$ ).

In een beslissende monotherapiestudie van memantine bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten ingesloten. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) en CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)). In een andere monotherapiestudie over lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden in totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Statistische significantie werd niet bereikt op het primaire werkzaamheidseindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale scores < 20) van de zes fase III, placebogecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapiestudies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant effect zien ten voordele van een behandeling met memantine op cognitief, globaal en functioneel gebied. Bij het identificeren van patiënten met een gelijktijdige verslechtering van alle drie domeinen, toonden de resultaten een statistisch significant effect van memantine aan bij het voorkomen van verslechtering, terwijl tweemaal zoveel met placebo behandelde patiënten als met memantine behandelde patiënten een verslechtering vertoonden op alle drie domeinen (21% vs. 11%,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100 %. De  $T_{max}$  ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

### Distributie

Dagelijkse doses van 20 mg leiden tot steady-state plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Bij de mens is ongeveer 80 % van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyladamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er werd *in vitro* geen cytochroom P 450-gekatalyseerd metabolisme gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend  $^{14}$ C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

### Eliminatie

Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring ( $Cl_{tot}$ ) op tot 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, waarbij een gedeelte van de totale renale klaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijv. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of van een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

### Lineariteit

Onderzoek bij vrijwilligers heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

### Verband tussen farmacokinetische/farmacodynamische eigenschappen

Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de  $k_i$ -waarde ( $k_i$  = remmingconstante) van memantine, die 0,5  $\mu$ mol bedraagt in de frontale cortex van de mens.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) enkel na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar deze effecten bij langdurig onderzoek noch bij knaagdieren noch bij niet-knaagdieren werden waargenomen, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen werden inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, werd waargenomen bij knaagdieren. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame stoffen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect werd alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er werd geen genotoxiciteit waargenomen na het testen van memantine tijdens standaardonderzoeken. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, werden geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine was niet teratogeen bij ratten en konijnen, zelfs niet bij maternaal toxische doseringen, en er werden geen bijwerkingen gerapporteerd van de fertiliteit. Bij ratten werd een reductie in de groei van de foetus waargenomen bij een blootstelling die identiek of iets hoger is dan de blootstelling bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### *Tabletomhulling:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol  
ijzeroxide geel en rood (E172)  
Talk

### **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**



Blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC en Aluminium) die ofwel 7, 14 of 15 tabletten bevatten.  
Er zijn verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 42, 56, 98, 112, 168 of 180 filmomhulde tabletten beschikbaar.

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**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE442531

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 mei 2018

#### **10. DATUM VAN GOEDKEURING/ HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2020

Datum van herziening van de tekst: 08/2021