

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Memantine Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten
Memantine Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg memantine hydrochloride overeenkomend met 8,31 mg memantine.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 126 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet bevat 20 mg memantine hydrochloride overeenkomend met 16,62 mg memantine.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 230,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg filmomhulde tabletten:

Wit, ovaal (6,1 x 11,6 mm) met een breukstreep aan beide kanten.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

20 mg filmomhulde tabletten:

Bruinrood, rond (diameter 11,1 mm) met twee gekruiste breukstrepen aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in 4 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft in de diagnose en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering

De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De

onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen:

Dosistitratie

De aanbevolen startdosering is 5 mg per dag; die dosering wordt tijdens de eerste 4 weken van de behandeling stapsgewijs verhoogd tot de aanbevolen onderhoudsdosering wordt bereikt:

Week 1 (dag 1-7):

De patiënt neemt een halve tablet van 10 mg of een kwart van een tablet van 20 mg in, wat overeenstemt met 5 mg per dag, gedurende 7 dagen.

Week 2 (dag 8-14):

De patiënt neemt één tablet van 10 mg of een halve tablet van 20 mg in, wat overeenstemt met 10 mg per dag, gedurende 7 dagen.

Week 3 (dag 15-21):

De patiënt neemt anderhalve tablet van 10 mg of driekwart tablet van 20 mg in, wat overeenstemt met 15 mg per dag, gedurende 7 dagen.

Vanaf week 4:

De patiënt neemt één tablet van 20 mg of twee tabletten van 10 mg in, wat overeenstemt met 20 mg per dag, eenmaal per dag.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is 20 mg per dag.

Ouderen:

Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (één tablet van 20 mg/twee tabletten van 10 mg), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (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 deze dosering na 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Toediening van memantine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van memantine tabletten bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Memantine tabletten moeten worden toegediend een keer per dag en moeten iedere dag op hetzelfde tijdstip worden genomen.

De filmomhulde tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 werkzame stoffen 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 noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. 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 urineweg 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. Ten gevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar; patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

10 mg filmomhulde tabletten:

Memantine Sandoz bevat lactose

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

20 mg filmomhulde tabletten:

Memantine Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 werkingswijze 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 worden verminderd. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.

- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide werkzame bestanddelen 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.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) 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. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond, wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombine tijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde vrijwilligers blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen met metformine/glyburide of donepezil.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens 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.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen van memantine waargenomen tijdens vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannen en vrouwen.

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

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft memantine een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd grote voorzichtigheid in acht te nemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek naar milde tot ernstige dementie, waarbij 1 784 patiënten met memantine behandeld werden en 1 595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de memantine-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% versus 2,8%).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met memantine in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar orgaansysteem, met de volgende omrekening: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties ¹ Psychotische reacties ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Soms Zeer zelden	Duizeligheid Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Obstipatie Braken Pancreatitis ²
Lever- en galaandoeningen	Vaak Niet bekend	Verhoogde leverfunctietest Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Hoofdpijn Vermoeidheid

¹Hallucinaties zijn met name gezien bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

²Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

Symptomen:

Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis 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, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) of het gastro-intestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2 000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmafereze. De patiënt herstelde zonder blijvende letsels.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling:

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

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

Farmacodynamische effecten

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale disfunctie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch onderzoek:

In een beslissende monotherapie studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (*mini mental state examination* (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond 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 monotherapie memantine studie bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. 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 monotherapie studie bij milde tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebopatiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie: een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 μ 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-dimethylgludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend ¹⁴C-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 m², waarbij een gedeelte van de totale nierklaring 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 van 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit: onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie: bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i -waarde (k_i = inhibitieconstante) van memantine, die 0,5 µmol is 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 alleen neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering onder 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, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij matернаal

toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg filmomhulde tabletten:

Kern tablet:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulling tablet:

Hypromellose (E 464)

Lactosemonohydraat

Macrogol

Triacetine

Titaandioxide (E 171)

20 mg filmomhulde tabletten:

Kern tablet:

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Microkristallijne cellulose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulling tablet:

Polyvinylalcohol

Macrogol

Titaandioxide (E 171)

Talk

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

10 mg filmomhulde tabletten:

4 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Fles: 6 maanden.

20 mg filmomhulde tabletten:

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Fles: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten kunnen worden verpakt in:

- Transparante, PVC-Aclar/Aluminium blisterverpakkingen
- Transparante PVC-PVDC/Aluminium blisterverpakkingen
- HDPE-flessen met PP-schroefdop met veiligheidsring en droogmiddel

Verpakkingsgrootten:

Blister: 7, 10, 14, 18, 20, 22, 28, 30, 40, 42, 45, 48, 49, 49x1, 50, 56, 56x1, 60, 70, 84, 90, 96, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 980 (10x98) of 1.000 (20x50) filmomhulde tabletten.

Fles: 28, 30, 56, 98, 100 of 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE439153 (10mg, pvc-aclar-alu)

BE439162 (10 mg, pvc-pvdc-alu)

BE439144 (10 mg, hdpe-fles)

BE439187 (20 mg, pvc-aclar-alu)

BE439196 (20 mg, pvc-pvdc-alu)

BE439171 (20 mg, hdpe-fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 Juni 2013
Datum van laatste verlenging: 31 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

05/2020