

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronate EG 150 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als ibandroninezuur natriummonohydraat).

#### Hulpstoff(en) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 162,77, mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten, 14 mm lang, met "I9BE" gegraveerd op de ene zijde en "150" op de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1). Een reductie van het risico op vertebrale fracturen werd aangetoond; de effectiviteit bij femurhalsfracturen werd niet vastgesteld.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis is één filmomhulde tablet van 150 mg per maand. De tablet dient bij voorkeur elke maand op dezelfde datum ingenomen te worden.

Ibandroninezuur dient ingenomen te worden na een nacht vasten (ten minste 6 uur) en 1 uur vóór het eerste voedsel of de eerste drank (anders dan water) van de dag (zie rubriek 4.5) en voordat andere orale geneesmiddelen of supplementen (inclusief calcium) ingenomen worden.

Indien een dosis vergeten is, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om 1 tablet ibandroninezuur 150 mg in te nemen de ochtend nadat de vergeten dosis werd herinnerd, tenzij de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is. Patiënten dienen vervolgens hun dosis eens per maand in te nemen op de oorspronkelijk geplande datum.

Indien de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is, dienen patiënten te wachten tot de volgende dosis en dienen ze vanaf dan 1 tablet per maand in te nemen zoals oorspronkelijk gepland. Patiënten mogen geen 2 tabletten in dezelfde week innemen.

Patiënten dienen aanvullend calcium en/of vitamine D te krijgen indien de opname ervan via de voeding onvoldoende is (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat werd niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Ibandronate EG 150 mg voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

Ibandroninezuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min wegens de beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

#### *Leverinsufficiëntie*

Dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Bejaarden (> 65 jaar)*

Dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2)

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante ervaring met ibandroninezuur bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar en ibandroninezuur werd niet onderzocht bij deze populatie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

- de tabletten dienen in hun geheel met een glas water (180 tot 240 ml) te worden ingenomen terwijl de patiënt rechtop zit of staat. Er mag geen water worden gebruikt met een hoge concentratie calcium. Als er een vermoeden is van een eventuele hoge calciumconcentratie in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om gebotteld water te gebruiken met een lage concentratie mineralen
- na de inname van ibandroninezuur mag de patiënt gedurende 1 uur niet gaan liggen
- water is de enige vloeistof waarmee ibandroninezuur ingenomen mag worden
- patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen wegens het risico op orofaryngeale ulceratie

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor ibandroninezuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- hypocalciëmie
- afwijkingen van de slokdarm die lediging van de slokdarm vertragen, zoals vernauwing of achalasia
- onvermogen om te staan of rechtop te zitten gedurende ten minste 60 minuten

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

#### Hypocalciëmie

Bestaande hypocalciëmie dient gecorrigeerd te worden vóór de aanvang van de behandeling met ibandroninezuur. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te worden. Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten.

#### Gastro-intestinale irritatie

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Wegens deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte dient ibandroninezuur met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met actieve aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus (bijv. vastgestelde barrettslokdarm, dysfagie, andere aandoeningen van de slokdarm, gastritis, duodenitis of zweren).

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of -perforatie, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten dienen bijzonder aandachtig

te zijn en zich te houden aan de doseringsinstructies (zie rubriek 4.2).

Artsen dienen alert te zijn voor tekenen of symptomen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie en patiënten dienen geïnstrueerd te worden te stoppen met ibandroninezuur en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn, of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

Hoewel er tijdens gecontroleerde klinische studies geen toegenomen risico werd waargenomen, werden bij gebruik van orale bisfosfonaten postmarketinggevallen gemeld van maag- en duodenale zweren, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Omdat niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten beide geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdige toediening.

#### Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) werd tijdens de postmarketingperiode zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die ibandroninezuur kregen voor osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of van een nieuwe behandelingscyclus moet worden uitgesteld bij patiënten met niet genezen open laesies van het mondslijmvlies.

Een tandonderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele baten-risicoanalyse wordt aanbevolen voor de behandeling met ibandroninezuur bij patiënten met concomitante risicofactoren.

Bij de evaluatie van het risico voor een patiënt op de ontwikkeling van ONK dient met de volgende risicofactoren rekening te worden gehouden:

- de potentie van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis botresorptietherapie
- kanker, comorbide aandoeningen (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie), roken
- concomitante therapieën: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie van hoofd en hals
- gebrekkige mondhygiëne, periodontale ziekte, slecht passend kunstgebit, voorgeschiedenis van tandziekten, invasieve tandheelkundige ingrepen, bijv. tandextracties

Alle patiënten moeten worden aangemoedigd te zorgen voor een goede mondhygiëne, regelmatig hun tanden te laten controleren en elk oraal symptoom onmiddellijk te melden zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van wonden of mondsecretie tijdens de behandeling met ibandroninezuur. Tijdens de behandeling dienen invasieve tandheelkundige ingrepen slechts na zorgvuldige overweging te worden uitgevoerd en te worden vermeden bij toediening van ibandroninezuur in die periode.

Het behandelplan voor patiënten die ONK ontwikkelen, moet worden opgezet in nauwe samenwerking tussen de behandelende arts en een tandarts of kaakchirurg met expertise in ONK. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ibandroninezuur moet worden overwogen totdat de aandoening verdwenen is en bijdragende risicofactoren waar mogelijk verminderd zijn.

#### *Osteonecrose van het externe gehoorkanaal*

Met bisfosfonaten werd osteonecrose van het externe gehoorkanaal gerapporteerd, hoofzakelijk in associatie met langetermijnbehandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn o. a. het gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Men dient rekening te houden met de kans op osteonecrose van het externe gehoorkanaal bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en die oorklachten hebben zoals chronische oorinfecties.

#### Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten werden atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, hoofdzakelijk bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld werden. Deze transversale of

korte schuine fracturen kunnen om het even waar langs het femur optreden vanaf de plaats direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na een minimaal trauma of zonder trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak geassocieerd met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn vaak bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met vermoedelijk een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt. Patiënten moeten het advies krijgen tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden en elke patiënt die zich met dergelijke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

#### Nierfunctiestoornis

Wegens de beperkte klinische ervaring wordt ibandroninezuur niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

#### Hulpstoffen

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

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

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

#### Geneesmiddel-voedselinteracties

Over het algemeen wordt de orale biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur verlaagd in de aanwezigheid van voedsel. In het bijzonder producten die calcium, inclusief melk, of andere multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van ibandroninezuur, wat overeenkomt met de bevindingen in dierstudies. Daarom dienen patiënten 's nachts (ten minste 6 uur) te vasten vóór de inname van ibandroninezuur en te blijven vasten gedurende 1 uur na de inname van ibandroninezuur (zie rubriek 4.2).

#### Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het het levercytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

#### Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen bevatten

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van ibandroninezuur. Daarom dienen patiënten geen andere orale geneesmiddelen in te nemen gedurende ten minste 6 uur voor de inname van ibandroninezuur en gedurende 1 uur na de inname van ibandroninezuur.

#### Acetylsalicylzuur en NSAID's

Aangezien acetylsalicylzuur, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met irritatie van het maagdarmsstelsel, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

#### H<sub>2</sub>-antagonisten of protonpompinhibitoren

Van de meer dan 1500 patiënten opgenomen in studie BM 16549 (vergelijking van het maandelijks met het dagelijkse ibandroninezuur doseerschema), gebruikten na één en na twee jaar respectievelijk 14% en 18% histamine-(H<sub>2</sub>-)blokkers of protonpompremmers. Binnen deze groep bleek de incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdak kanaal gelijk bij patiënten behandeld met

ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en postmenopauzale vrouwen veroorzaakt intraveneus toegediende ranitidine een toename van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur met ongeveer 20%, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde zuurgraad van de maag. Aangezien deze toename binnen de normale spreiding van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur ligt, wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht wanneer ibandroninezuur toegediend wordt met H<sub>2</sub>-antagonisten of andere werkzame stoffen die de pH van de maag verhogen.

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

##### Zwangerschap

Ibandroninezuur dient enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger kunnen worden.

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Ibandroninezuur mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage hoeveelheden ibandroninezuur in de melk aangetoond na intraveneuze toediening.

Ibandroninezuur mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ibandroninezuur bij de mens. In reproductiestudies bij ratten verminderde oraal toegediend ibandroninezuur de vruchtbaarheid. In studies bij ratten verminderde intraveneus toegediend ibandroninezuur de vruchtbaarheid bij hoge dagelijkse doses (zie rubriek 5.3).

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

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel en de gemelde bijwerkingen is het te verwachten dat ibandroninezuur geen, of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige gemelde bijwerkingen zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, irritatie van het maag-darmstelsel en oogontsteking (zie paragraaf “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4). De meest gemelde bijwerkingen zijn atralgie en griepachtige symptomen. Deze symptomen worden typisch geassocieerd met de eerste dosis, zijn over het algemeen van korte duur, licht of matig in intensiteit en verdwijnen meestal gedurende de voortzetting van de behandeling zonder dat medische maatregelen noodzakelijk zijn (zie paragraaf “Griepachtige ziekteverschijnselen”).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1, staat een complete lijst van bekende bijwerkingen. De veiligheid van orale therapie met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies; de grote meerderheid van deze patiënten kwam uit de drie jaar durende registratiestudie over fracturen (MF 4411).

Tijdens een 2 jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM 16549) bleken de veiligheidsprofielen van ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks overeen te komen. Het percentage van patiënten die een bijwerking ondervonden met ibandroninezuur 150 mg eens per maand, was 22,7% en 25,0% na respectievelijk één en twee jaar. In de meeste

gevallen leidde dit niet tot stopzetting van de therapie.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en -frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis 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). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met ibandroninezuur 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM 16549 en MF 4411 en bij postmarketingervaringen.**

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Exacerbatie van astma	Overgevoelighedsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hypocalciëmie†		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid		
<b>Oogaandoeningen</b>			Oogontsteking*†	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen*</b>	Oesofagitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, dyspepsie, diarree, buikpijn, misselijkheid	Oesofagitis inclusief slokdarm-ulceraties of stricturen en dysfagie, braken, flatulentie	Duodenitis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huiduitslag		Angio-oedeem, gezichts-oedeem, urticaria	Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Artralgie, myalgie, pijn aan de skeletspieren, spierkramp, stijfheid van de skeletspieren	Rugpijn	Atypische subtrochantere en femurschacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak*†, osteonecrose van het externe gehoorkanaal (bijwerking van de klasse der bisfosfonaten)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Griepachtige ziekteverschijnselen*	Vermoeidheid		

\* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketingervaringen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

In de studie met 'eens per maand'-dosering werden patiënten opgenomen met gastro-intestinale aandoeningen in de anamnese, inclusief patiënten met ulcera peptica zonder recente bloedingen of ziekenhuisopname en patiënten met behandelde dyspepsie of reflux. De incidentie van bijwerkingen op

het bovenste deel van het maagdarmkanaal verschilde niet tussen de patiënten die 150 mg eens per maand kregen en de patiënten die 2,5 mg per dag kregen.

#### *Griepachtige ziekteverschijnselen*

Griepachtige ziekteverschijnselen omvatten bijwerkingen die gemeld werden als acute fase reactie of symptomen als myalgie, artralgie, koorts, rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust of botpijn.

#### *Osteonecrose van de kaak*

Gevalen van osteonecrose van de kaak werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Voor ibandroninezuur werden tijdens de postmarketingperiode gevallen van ONK gerapporteerd.

#### *Oogontsteking*

Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis werden gemeld met ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen deze bijwerkingen niet totdat ibandroninezuur gestaakt werd.

#### *Anafylactische reactie/shock*

Bij patiënten behandeld met intraveneus ibandroninezuur werden gevallen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale voorvallen, gerapporteerd.

#### 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:

#### **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 geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met ibandroninezuur. Op basis van de kennis van deze klasse van stoffen kan orale overdosering echter resulteren in bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zoals maagklachten,

dyspepsie, oesofagitis, gastritis of ulceraties) of hypocalciëmie. Om ibandroninezuur te binden, dienen melk of antacida gegeven te worden en bijwerkingen moeten symptomatisch behandeld worden. Wegens het risico op slokdarmirritatie mag braken niet opgewekt worden en moet de patiënt volledig rechtop blijven.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06

#### Werkingsmechanisme

Ibandroninezuur is een zeer krachtig bisfosfonaat dat behoort tot de stikstofbevattende groep bisfosfonaten die selectief inwerken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de aanmaak van osteoclasten. Ibandroninezuur resulteert in een progressieve nettoverhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door de toegenomen botturnover te verminderen tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. *In vivo* voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak veroorzaakt door het stilleggen van de gonadenfunctie, retinoïden, tumoren of tumorextracten. Bij jonge (snel groeiende) ratten wordt de endogene botresorptie ook geremd, wat leidt tot toegenomen normale botmassa in vergelijking met onbehandelde dieren. Diermodellen bevestigen dat ibandroninezuur een zeer krachtige remmer is van de osteoclastactiviteit. Bij groeiende ratten was er geen bewijs voor verstoorde mineralisatie, zelfs niet bij doses hoger dan 5000 maal de dosis vereist voor de behandeling van osteoporose.

Zowel dagelijkse als intermitterende (met verlengde dosisvrije intervallen) langdurige toediening bij ratten, honden en apen werd in verband gebracht met de vorming van nieuw bot van normale kwaliteit en gelijkblijvende of toegenomen mechanische sterkte, zelfs bij doses in het toxische bereik. Bij mensen werd de effectiviteit van zowel dagelijkse als intermitterende toediening (met een dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur vastgesteld in een klinische studie (MF 4411), waarin de anti-fractureffectiviteit van ibandroninezuur werd aangetoond.

In diermodellen veroorzaakte ibandroninezuur biochemische veranderingen die wijzen op een dosisafhankelijke remming van de botresorptie, inclusief suppressie van biochemische merkers van botcollageenafbraak in de urine (zoals deoxyypyridinoline en cross-linked N-telopeptiden van type I collageen (NTX)).

In een fase 1 bio-equivalentiestudie, uitgevoerd met 72 postmenopauzale vrouwen die in totaal 4 orale doses van 150 mg om de 28 dagen toegediend kregen, werd al 24 uur na de eerste dosis inhibitie van serum CTX gezien (mediane inhibitie 28%), met een mediane maximale inhibitie (69%) 6 dagen later. Na de derde en vierde dosis was de mediane maximale inhibitie 6 dagen na inname gelijk aan 74%, met een verlaging tot een mediane inhibitie van 56% 28 dagen na de vierde dosis. Indien geen verdere toediening plaatsvindt, vermindert de suppressie van biochemische merkers van botresorptie.

#### Klinische werkzaamheid

Onafhankelijke risicofactoren, bijvoorbeeld lage BMD, leeftijd, het voorkomen van eerder opgelopen fracturen, een familiegeschiedenis van fracturen, een hoge botturnover en een lage body mass index dienen beoordeeld te worden, met als doel vrouwen met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen te identificeren.

*Ibandroninezuur 150 mg eens per maand*

#### Botmineraaldichtheid (BMD)

Ibandroninezuur 150 mg eens per maand bleek minstens even effectief voor het verhogen van de BMD als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een 2 jaar durende, dubbelblinde, multicenter studie (BM 16549) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (lumbale BMD T-score lager dan -2,5 SD bij aanvang). Dit werd aangetoond in zowel de primaire analyse 1 jaar na aanvang en in de bevestigende eindpuntanalyse twee jaar na aanvang (zie Tabel 2).

**Tabel 2: Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de BMD van de lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter één jaar na aanvang (primaire analyse) en twee jaar na aanvang van de behandeling (Per-Protocol Populatie) in studie BM 16549**

	Gegevens 1 jaar na aanvang uit studie BM 16549		Gegevens 2 jaar na aanvang uit studie BM 16549	
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95% BI]	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=318)	ibandroninezuur 150 mg eens per maand (N=320)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=294)	ibandroninezuur 150 mg eens per maand (N=291)
Lumbale wervelkolom L2-L4 BMD	3,9 [3,4 - 4,3]	4,9 [4,4 - 5,3]	5,0 [4,4 - 5,5]	6,6 [6,0 - 7,1]
Totale heup BMD	2,0 [1,7 - 2,3]	3,1 [2,8 - 3,4]	2,5 [2,1 - 2,9]	4,2 [3,8 - 4,5]
Femurhals BMD	1,7 [1,3 - 2,1]	2,2 [1,9 - 2,6]	1,9 [1,4 - 2,4]	3,1 [2,7 - 3,6]
Trochanter BMD	3,2 [2,8 - 3,7]	4,6 [4,2 - 5,1]	4,0 [3,5 - 4,5]	6,2 [5,7 - 6,7]

Verder bleek ibandroninezuur 150 mg eens per maand superieur te zijn aan ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks voor het verhogen van de BMD van de lumbale wervelkolom, in een prospectief geplande analyse één jaar na aanvang,  $p=0,002$ , en twee jaar na aanvang,  $p<0,001$ .

Eén jaar na aanvang (primaire analyse) bleek 91,3% ( $p=0,005$ ) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per maand kregen, een toename van de BMD van de lumbale wervelkolom te hebben boven of gelijk aan de uitgangswaarde (BMD responders), vergeleken met 84,0% van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen. Twee jaar na aanvang bleek 93,5% ( $p=0,004$ ) en 86,4% van de patiënten die respectievelijk ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen, responder te zijn.

Wat de BMD van de totale heup betrof, had één jaar na aanvang 90,0% ( $p<0,001$ ) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per maand kregen en 76,7% van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen, een toename van de BMD van de totale heup boven of gelijk aan de uitgangswaarde. Twee jaar na aanvang had 93,4% ( $p<0,001$ ) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per maand kregen en 78,4% van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen, een toename van de BMD van de totale heup boven of gelijk aan de uitgangswaarde.

Indien een stringenter criterium wordt gehanteerd, waarbij de BMD van de lumbale wervelkolom en van de totale heup gecombineerd worden, bleek één jaar na aanvang 83,9% ( $p<0,001$ ) en 65,7% van de patiënten die respectievelijk ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen, responder te zijn. Twee jaar na aanvang voldeed 87,1% ( $p<0,001$ ) en 70,5% van de groep met respectievelijk 150 mg eens per maand en 2,5 mg dagelijks aan dit criterium.

#### Biochemische merkers van botturnover

Een klinisch significante reductie van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten, dat wil zeggen na 3, 6, 12 en 24 maanden. Eén jaar na aanvang (primaire analyse) waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde -76% voor de ibandroninezuur 150 mg eens per maand dosering en -67% voor de ibandroninezuur 2,5 mg dagelijkse dosering. Twee jaar na aanvang was de mediane relatieve verandering -68% en -62% voor respectievelijk de 150 mg maandelijks dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

Eén jaar na aanvang werd 83,5% ( $p=0,006$ ) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per

maand kregen en 73,9% van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks kregen, geïdentificeerd als responder (gedefinieerd als een vermindering  $\geq 50\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde). Twee jaar na aanvang werd 78,7% ( $p=0,002$ ) en 65,6% van de patiënten geïdentificeerd als responder in de groep met respectievelijk de 150 mg maandelijks dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

Gebaseerd op de resultaten van studie BM 16549 wordt verwacht dat ibandroninezuur 150 mg eens per maand minstens even effectief is als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks voor het voorkomen van fracturen.

#### *Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks*

In de initiële, 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fractuurstudie (MF 4411) werd een statistisch significante en medisch relevante afname van de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische vertebrale fracturen aangetoond (tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd in orale doses van 2,5 mg dagelijks en 20 mg intermitterend als een experimenteel doseerregime. Ibandroninezuur werd 60 minuten voor de eerste vloeistof- of voedselinname van de dag (post-dosis nachtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen in de leeftijd van 55 tot 80 jaar deel die ten minste 5 jaar postmenopauzaal waren en bij wie de BMD van de lumbale wervelkolom 2 tot 5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij ten minste één wervel [L1-L4], en die één tot vier prevalentie vertebrale fracturen hadden. Alle patiënten kregen 500 mg calcium en 400 IE vitamine D dagelijks. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 2928 patiënten. Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks toegediend toonde een statistisch significante en medisch relevante reductie van de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen. Dit regime verminderde het ontstaan van nieuwe röntgenologische wervelfracturen met 62% ( $p=0,0001$ ) tijdens de drie jaar van de studie. Een relatieve risicovermindering van 61% werd waargenomen na 2 jaar ( $p=0,0006$ ). Er werd geen statistisch significant verschil bereikt na 1 jaar behandeling ( $p=0,056$ ). Het antifractuureffect was consistent tijdens de duur van de studie. Er waren geen aanwijzingen voor het vervagen van het effect met de tijd.

De incidentie van klinische vertebrale fracturen was ook significant afgenomen met 49% ( $p=0,011$ ). Het sterke effect op vertebrale fracturen kwam bovendien tot uitdrukking door een statistisch significante reductie van lengteverlies in vergelijking met placebo ( $p<0,0001$ ).

**Tabel 3: Resultaten uit de 3 jaar durende fractuurstudie MF 4411 (% , 95% BI)**

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve risico reductie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		62% (40,9; 75,1)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Relatieve risico reductie van klinische vertebrale fracturen		49% (14,03; 69,49)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totale heup na 3 jaar.	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Het effect van de behandeling met ibandroninezuur werd verder beoordeeld in een analyse van de subpopulatie van patiënten met een lumbale BMD T-score lager dan -2,5 als uitgangswaarde. De vermindering van het risico op vertebrale fracturen was zeer consistent met wat gezien werd in de gehele populatie.

**Tabel 4: Resultaten uit de 3 jaar durende fractuurstudie MF 4411 (% , 95% BI) voor patiënten met een lumbale BMD T-score lager dan -2,5 als uitgangswaarde**

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=575)
Relatieve risico reductie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		59% (34,5; 74,3)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Relatieve risico reductie van klinische vertebrale fracturen		50% (9,49; 71,91)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar.	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Voor niet-vertebrale fracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF 4411 geen reductie waargenomen, maar dagelijkse inname van ibandroninezuur bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score < -3,0), bij wie een risicoreductie van niet-vertebrale fracturen van 69% werd gezien.

Dagelijkse behandeling met 2,5 mg resulteerde in een toenemende verhoging van de BMD op vertebrale en niet-vertebrale plaatsen in het skelet.

Na drie jaar bedroeg de toename van de BMD van de wervelkolom 5,3% in vergelijking met placebo en 6,5% in vergelijking met de uitgangswaarde. De toenames voor de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren: 2,8% voor de femurhals, 3,4% voor de totale heup en 5,5% voor de trochanter. Biochemische merkers van de botturnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot premenopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden.

Een klinische betekenisvolle afname van 50% van de biochemische merkers van botresorptie werd al na 1 maand na de start van de behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg waargenomen.

Na stopzetting van de behandeling is er een terugkeer naar de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie van vóór de behandeling, geassocieerd met postmenopauzale osteoporose. De histologische analyse van botbiopsieën na twee en drie jaar behandeling van postmenopauzale vrouwen toonde bot van normale kwaliteit en wees niet op een mineralisatiedefect.

#### Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2)

Er zijn geen studies uitgevoerd met ibandroninezuur bij pediatrische patiënten. Daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals werd aangetoond in verscheidene studies bij dieren en bij mensen.

#### Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste deel van het maag-darmstelsel treedt snel op na orale toediening en de plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. De waargenomen maximale plasmaconcentraties werden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur (mediaan 1 uur) in

nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6%. De mate van absorptie is verminderd wanneer het samen met voedsel of drank (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90% af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaardontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen betekenisvolle afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag wordt ingenomen. Zowel de biologische beschikbaarheid als de toenames van de BMD zijn geringer wanneer voedsel of drank binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur wordt ingenomen.

### Distributie

Na initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt het uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het schijnbare terminale distributievolume ten minste 90 liter en wordt de hoeveelheid van de dosis die het bot bereikt, geschat op 40-50% van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85%-87% (*in vitro* bepaald bij therapeutische geneesmiddelconcentraties), waardoor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing onwaarschijnlijk is.

### Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat ibandroninezuur gemetaboliseerd wordt bij dieren of mensen.

### Eliminatie

Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt uit de circulatie verwijderd via botabsorptie (naar schatting 40-50% bij postmenopauzale vrouwen) en het overige wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. Het niet-geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt onveranderd uitgescheiden via de feces.

Het bereik van de waargenomen schijnbare halfwaardetijden is breed, maar de schijnbare terminale halfwaardetijd ligt over het algemeen tussen de 10-72 uur. Aangezien de berekende waarden voornamelijk afhankelijk zijn van de duur van de studie, de gebruikte dosis en de gevoeligheid van de analysemethode, is de werkelijke terminale halfwaardetijd waarschijnlijk substantieel langer, net zoals bij andere bisfosfonaten. Vroege plasmaspiegels dalen snel; 10% van de piekwaarde wordt binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze en orale toediening bereikt.

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60% van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Er wordt aangenomen dat het verschil tussen de schijnbare totale en renale klaring de opname door het bot weergeeft.

De uitscheidingsroute via renale eliminatie lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te bevatten, die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen. Daarnaast remt ibandroninezuur niet de voornaamste humane hepatische P450-isoenzymen en induceert het niet het hepatische cytochroom P450-systeem bij ratten.

### Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

#### *Geslacht*

De biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van ibandroninezuur zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

#### *Ras*

Er is geen bewijs voor klinisch relevante interetnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs qua ibandroninezuurdispositie. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten van Afrikaanse oorsprong.

#### *Nierinsufficiëntie*

De nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende graden van verminderde nierfunctie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring gelijk aan of groter dan

30 ml/min), zoals aangetoond in studie BM 16549, waarin de meerderheid van de patiënten een milde tot matig verminderde nierfunctie had.

Personen met ernstig nierfalen (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) die dagelijks 10 mg ibandroninezuur oraal toegediend kregen gedurende 21 dagen, hadden 2- tot 3-voudige hogere plasmaconcentraties dan personen met een normale nierfunctie, en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg nam de totale, renale en niet-renale klaring af met respectievelijk 67%, 77% en 50% bij personen met ernstig nierfalen, maar er was geen afname in de tolerantie geassocieerd met de toename in de blootstelling. Wegens de beperkte klinische ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt ibandroninezuur bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De farmacokinetiek van ibandroninezuur werd niet beoordeeld bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die op een andere manier dan door hemodialyse onder controle wordt gehouden. De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij deze patiënten is onbekend en ibandroninezuur dient in deze omstandigheden niet gebruikt te worden.

#### *Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur dat niet gemetaboliseerd, maar geklaard wordt door renale uitscheiding en door opname in het bot. Dosisaanpassing is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### *Bejaarden (zie rubriek 4.2)*

In een multivariatieanalyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor was van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd is dit de enige factor die in overweging dient te worden genomen (zie paragraaf nierfunctiestoornis).

#### *Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1)*

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibandroninezuur in deze leeftijdsgroep.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxische effecten, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden uitsluitend waargenomen bij honden bij blootstelling die geacht werd beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

#### Mutageniteit / Carcinogeniteit:

Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijke carcinogeniteit waargenomen. Testen voor genotoxiciteit leverden geen bewijs van genetische activiteit van ibandroninezuur.

#### Reproductietoxiciteit:

Er was geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij oraal behandelde ratten en konijnen en er waren geen bijwerkingen op de ontwikkeling van F<sub>1</sub> nakomelingen bij ratten bij een geëxtrapoleerde blootstelling die ten minste 35 maal hoger was dan de humane blootstelling. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoiden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde de vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies bij ratten waren die bijwerkingen die waargenomen worden bij bisfosfonaten als klasse. Ze omvatten een verminderd aantal innestelingplaatsen, abnormaal baringsproces (dystokie) en een verhoging van viscerale variaties (nierbekken ureter syndroom).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Crospovidon (E1202)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Colloïdaal silica, watervrij (E551)  
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol  
Macrogol/PEG 3350  
Talk (E553b)  
Titaniumdioxide (E171)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar (OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking)  
3 jaar (PVC/PVDC/Al blisterverpakking)

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking in kartonnen dozen met 1, 3, 6, 9 of 12 tabletten.

PVC/PVDC/Al blisterverpakking in kartonnen dozen met 1, 3, 6, 9 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Geneesmiddelen dienen zo weinig mogelijk in het milieu terecht te komen.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

OPA/Al/PVC/Al: BE392147  
PVC/PVDC/Al: BE392131

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/05/2011.

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van laatste verlenging: 14/01/2015.

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/202.

Datum van herziening van de tekst: 08/2022.