

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Sandoz 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 190,63 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide Sandoz 150 mg tabletten zijn geïndiceerd hetzij alleen hetzij als adjuvans na een radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met een plaatselijk gevorderde prostaatkanker die een hoog risico lopen op progressie van de ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassen mannen met inbegrip van ouderen: één tablet (150 mg) eenmaal daags met of zonder voedsel.

Bicalutamide Sandoz 150 mg tabletten moeten continu worden ingenomen gedurende minstens 2 jaar of tot progressie van de ziekte.

Patiënten met nierinsufficiëntie: de dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde leverinsufficiëntie. Verhoogde accumulatie kan voorkomen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

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

Concomitante toediening van terfenadine, astemizol of cisapride met bicalutamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling moet worden gestart onder de directe supervisie van een specialist. [Dit geldt misschien niet voor alle lidstaten van de EU]

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Gegevens wijzen erop dat de eliminatie trager kan zijn bij personen met ernstige leverinsufficiëntie. Dat zou kunnen leiden tot een toename in accumulatie van bicalutamide. Daarom moet bicalutamide met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Een regelmatige controle van de leverfunctie moet worden overwogen omdat leverstoornissen mogelijk zijn. De meeste stoornissen worden verwacht binnen 6 maanden na het begin van de behandeling met bicalutamide.

Ernstige veranderingen van de lever en leverfalen werden zelden waargenomen met bicalutamide en er zijn fatale gevallen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). De behandeling met bicalutamide moet worden stopgezet als de veranderingen ernstig zijn.

Bij patiënten die een objectieve progressie van de ziekte vertonen met een verhoogd PSA, moet stopzetting van de behandeling met bicalutamide worden overwogen.

Er werd aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In zeldzame gevallen zijn fotogevoeligheidsreacties gemeld voor patiënten die bicalutamide nemen. Aan patiënten moet geadviseerd worden om directe blootstelling aan bovenmatig zonlicht of UV-licht te vermijden wanneer ze bicalutamide nemen en het gebruik van zonnecrèmes te overwegen. In gevallen waar de fotogevoeligheidsreactie aanhoudt en/of ernstig is, moet een geschikte symptomatische behandeling worden gestart.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die concomitante geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dienen artsen de voordelen af te wegen tegen de risico's, waaronder de kans op torsade de pointes voordat bicalutamide wordt ingesteld.

Anti-androgeentherapie kan morfologische veranderingen in spermatozoïden veroorzaken. Hoewel de invloed van bicalutamide op de morfologie van sperma niet werd geëvalueerd en geen dergelijke veranderingen werden gerapporteerd voor patiënten die werden behandeld met bicalutamide, moeten de patiënten en/of hun partners geschikte anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met bicalutamide en gedurende 130 dagen na stopzetting van de behandeling.

Een versterking van de effecten van coumarine-anticoagulantia bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met bicalutamide, kan resulteren in een verlengde prothrombinetijd (PT) en een verhoogde International Normalised Ratio (INR). In sommige gevallen werd dit geassocieerd met een risico op bloedingen. Het wordt daarom aangeraden de PT/INR nauwgezet op te volgen en een aanpassing van de dosis van het anticoagulans moet worden overwogen (zie rubriek 4.5). Het geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in-vitro* studies blijkt dat (R)-bicalutamide CYP 3A4 remt, met minder remmende effecten op de activiteit van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel klinische studies met antipyrine als merker van cytochroom P450 (CYP)-activiteit geen bewijs leverden van mogelijke geneesmiddeleninteractie met bicalutamide, was de gemiddelde midazolamblootstelling (AUC) tot 80% toegenomen na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge kan dergelijke toename belangrijk zijn. Als dusdanig is concomitant gebruik van terfenadine, astemizol of cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van bicalutamide met verbindingen zoals ciclosporine en calciumantagonisten. Dosisreductie kan vereist zijn voor deze geneesmiddelen, vooral als er bewijs is van toegenomen geneesmiddelenreacties of bijwerkingen. Bij ciclosporine is het aanbevolen de plasmaconcentratie en klinische toestand nauwgezet te volgen na het starten of beëindigen van een behandeling met bicalutamide.

Voorzichtigheid is geboden als bicalutamide wordt voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen die geneesmiddelenoxidatie kunnen remmen bv. cimetidine en ketoconazol. In theorie zou dat de plasmaconcentraties van bicalutamide kunnen verhogen, wat theoretisch zou kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

Er werd melding gemaakt van een versterkt effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia wanneer deze samen met bicalutamide worden toegediend. Daarom is het aanbevolen de protrombinetijd nauwkeurig te controleren bij patiënten die coumarine-anticoagulantia krijgen. Een dosisaanpassing van het anticoagulans moet worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Aangezien androgeendeprivatiebehandeling het QT-interval kan verlengen, dient het concomitante gebruik van bicalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA (bv. quinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiaritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig te worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mag niet worden gegeven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werd een reversibele daling van de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Bij de mens zal waarschijnlijk ook een periode van subfertiliteit of infertiliteit optreden.

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

Bicalutamide heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Toch moet worden opgemerkt dat duizeligheid of somnolentie af en toe kunnen optreden. Patiënten bij wie dit gebeurt, moeten voorzichtig zijn.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angio-oedeem, urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderde libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, slaperigheid
Hartaandoeningen	Niet bekend	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen:	Vaak	Warmteopwellingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitieel longlijden ¹ (er zijn fatale gevallen gerapporteerd)
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, constipatie, dyspepsie, flatulentie, nausea
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, verhoogde transaminasen ²
	Zelden	Leverfalen ³ (er zijn fatale gevallen gerapporteerd)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Alopecia, hirsutisme/ opnieuw groeien van haar, droge huid ⁴ , jeuk
	Zelden	Fotosensitiviteitsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en gevoelige borsten ⁵
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pijn in de borstkas, oedeem
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

¹ Vermeld als bijwerking na review van de postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald op basis van de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van interstitiële pneumonitis tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode in de 150 mg EPC-studies.

² Leverstoornissen zijn zelden ernstig en waren vaak voorbijgaand, verdwenen of verbeterden bij voortzetting of na het stoppen van de behandeling.

³ Vermeld als bijwerking na review van de postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald op basis van de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van leverfalen bij patiënten die een behandeling kregen in de open bicalutamidegroep van de 150 mg EPC-studies.

⁴ Gezien de conventies voor codering die werden toegepast in de EPC-studies, werd de bijwerking 'droge huid' gecodeerd onder de COSTART-term 'rash'. De frequentie met 150 mg bicalutamide kan dus niet apart worden vermeld, maar er wordt aangenomen dat de frequentie dezelfde is als met de dosering van 50 mg.

⁵ De meeste patiënten die Bicalutamide Sandoz 150 mg in monotherapie krijgen, ontwikkelen gynaecomastie en/of pijn in de borsten. In studies werden die symptomen bij tot 5% van de patiënten als ernstig beschouwd. De gynaecomastie verdwijnt niet altijd spontaan na

stopzetting van de behandeling, vooral niet na een lange behandeling.

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 geen ervaring met overdosering bij de mens. Er bestaat geen specifiek antidotum, de behandeling is symptomatisch. Dialyse is mogelijk niet nuttig omdat bicalutamide sterk eiwitgebonden is en het niet in zijn oorspronkelijke vorm wordt aangetroffen in de urine. Algemene ondersteunende maatregelen, inclusief frequente monitoring van de vitale parameters, zijn aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-androgenen, ATC-code: L02B B03

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen zonder andere endocriene werking. Het bindt aan androgeenreceptoren zonder de genexpressie te activeren en remt zo de androgeenstimulus. Deze remming veroorzaakt regressie van prostaattumoren. Klinisch kan stopzetting van bicalutamide leiden tot een antiandrogeendervingssyndroom in een subgroep van patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bicalutamide Sandoz 150 mg werd onderzocht als behandeling bij patiënten met een plaatselijke (T1-T2, N0 of NX, M0) of plaatselijk gevorderde (T3-T4, onverschillig welke N, M0; T1-T2, N+, M0) niet-gemetastaseerde prostaatkanker in een gecombineerde analyse van drie placebogecontroleerde, dubbelblinde studies bij 8.113 patiënten, bij wie Bicalutamide Sandoz 150 mg werd gegeven als onmiddellijke hormonale behandeling of als adjuvans bij radicale prostatectomie of radiotherapie (vooral externe radiotherapie). Na een mediane follow-up van 7,4 jaar vertoonden 27,4% van de patiënten in de bicalutamidegroep en 30,7% van de patiënten in de placebogroep een objectieve ziekteprogressie.

In bijna alle patiëntengroepen werd een daling van het risico op objectieve ziekteprogressie waargenomen, maar de daling was het duidelijkst bij de patiënten met het hoogste risico op ziekteprogressie. Daarom kunnen artsen besluiten dat de optimale medische strategie bij een patiënt met een laag risico op ziekteprogressie, vooral in de adjuvante setting na radicale prostatectomie, zou kunnen bestaan uit wachten met een hormonale behandeling tot er tekenen verschijnen van progressie van de ziekte.

Na een mediane follow-up van 7,4 jaar was er geen verschil in totale overleving met een mortaliteit van 22,9% (HR = 0,99; 95% BI 0,91 tot 1,09). Maar er werden enkele trends gezien in explorerende subgroepanalyses.

Gegevens over de progressievrije en de totale overleving van patiënten met een plaatselijk gevorderde ziekte worden in de onderstaande tabellen samengevat:

Tabel 2. Proportie patiënten met lokaal gevorderde ziekte met ziekteprogressie na verloop van tijd per behandelingssubgroep

Analyse-populatie	Behandelingsgroep	Gevallen (%) op 3 jaar	Gevallen (%) op 5 jaar	Gevallen (%) op 7 jaar	Gevallen (%) op 10 jaar
Afwachtende houding (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radiotherapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radicale prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabel 3. Totale overleving bij plaatselijk gevorderde ziekte per behandelingssubgroep

Analyse-populatie	Behandelingsgroep	Gevallen (%) op 3 jaar	Gevallen (%) op 5 jaar	Gevallen (%) op 7 jaar	Gevallen (%) op 10 jaar
Afwachtende houding (n=657)	Bicalutamide 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radiotherapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radicale prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte die bicalutamide alleen kregen, was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Er was geen significant verschil in de algehele

overleving bij patiënten met gelokaliseerde ziekte die bicalutamide kregen als adjuvante therapie na radiotherapie (HR=0,98; 95% BI 0,80 tot 1,20) of radicale prostatectomie (HR=1,03; 95% BI 0,85 tot 1,25). Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte, die anders toegewezen zouden zijn tot ‘afwachterende houding’, was er ook een trend naar afgenomen overleving in vergelijking met de placebopatiënten (HR=1,15; 95% BI 1,00 tot 1,32). Op basis van deze gegevens wordt het risico-batenprofiel bij gebruik van bicalutamide niet gunstig geacht voor patiënten met gelokaliseerde ziekte.

In een afzonderlijk programma werd de werkzaamheid van bicalutamide 150 mg voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde niet-metastatische prostaatkanker bij wie onmiddellijke castratie was aangewezen, aangetoond in een gecombineerde analyse van 2 studies met 480 niet eerder behandelde patiënten met niet-metastatische (M0) prostaatkanker. Met een mortaliteit van 56% en een mediane follow-up van 6,3 jaar was er geen significant verschil tussen bicalutamide en castratie in overleving (hazard ratio = 1,05 [BI 0,81 tot 1,36]); de equivalentie van de twee behandelingen kon echter niet statistisch worden vastgesteld.

In een gecombineerde analyse van 2 studies met 805 niet eerder behandelde patiënten met metastatische (M1) ziekte met een mortaliteit van 43%, werd aangetoond dat bicalutamide 150 mg minder doeltreffend was dan castratie in overlevingsduur (hazard ratio = 1,30 [BI 1,04 tot 1,65]), met een numeriek verschil in geschatte duur tot overlijden van 42 dagen (6 weken) over een mediane overlevingsduur van 2 jaar.

Bicalutamide is een racemisch mengsel waarbij de anti-androgene activiteit bijna volledig toe te schrijven is aan het R-enantiomeer

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er is geen bewijs van klinisch relevante effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid.

Distributie

Bicalutamide bindt zich zeer sterk aan eiwitten (racemisch mengsel 96%, (R)-enantiomeer > 99%) en wordt sterk gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidatie). Zijn metabolieten worden in ongeveer gelijke mate uitgescheiden via de nieren en de gal. Biotransformatie en eliminatie Het (S)-enantiomeer wordt snel verwijderd in vergelijking met het (R)-enantiomeer, dat een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 week.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide 150 mg treedt een ongeveer 10-voudige accumulatie van het (R)-enantiomeer op in het plasma als gevolg van de lange halfwaardetijd.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide 150 mg worden steady-state plasmaconcentraties van het (R)-enantiomeer van ongeveer 22 microgram/ml waargenomen. Het dominante actieve (R)-enantiomeer maakt in steady state 99% uit van alle circulerende enantiomeren.

In een klinische studie was de gemiddelde concentratie van (R)-bicalutamide in het zaad van mannen die Bicalutamide Sandoz 150 mg kregen, 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die tijdens geslachtsbetrekkingen zou kunnen worden overgedragen aan een

vrouwelijke partner, is laag en bedraagt ongeveer 0,3 microgram/kg. Dat is lager dan de hoeveelheid die vereist is om veranderingen bij de jongen van proefdieren te veroorzaken.

Speciale populaties

De farmacokinetische eigenschappen van het (R)-enantiomeer worden niet beïnvloed door leeftijd, nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie. Er is bewijs dat bij personen met ernstige leverinsufficiëntie het (R)-enantiomeer trager uit het plasma wordt geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een krachtig antiandrogeen en een enzyminductor van oxidasen met gemengde functie bij dieren. Veranderingen in de doelorganen, inclusief tumorinductie (Leydig cellen, schildklier, lever) bij dieren hangen samen met deze werking. Enzym-inductie werd niet bij de mens gezien. Atrofie van de zaadleiters is een voorspeld klasse-effect met anti-androgenen en werd waargenomen bij alle onderzochte species. Omkering van testiculaire atrofie vond plaats 4 maanden na voltooiing van dosering in een 6 maanden durende studie bij ratten (met doses die ongeveer 0,6 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van 150 mg bedroegen). Er werd geen herstel waargenomen op 24 weken na voltooiing van dosering in een 12 maanden durende studie bij ratten (bij doses die ongeveer 0,9 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van 150 mg bedroegen). Na een 12 maanden durende herhaalde dosering bij honden (bij doses die ongeveer 3 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van 150 mg bedroegen), was de incidentie van testiculaire atrofie dezelfde als bij gedoseerde en gecontroleerde honden na een 6 maanden durende herstelperiode. In een fertiliteitsstudie (bij doses die ongeveer 0,6 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van 150 mg bedroegen), hadden mannelijke ratten een verlengde tijd tot succesvolle paring onmiddellijk na 11 weken dosering; omkering werd waargenomen na een 7 weken durende doseervrije periode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycolaat type A

Povidon K30

Maiszetmeel

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/ Aclar // Aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 en 280 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE347907

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2018

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2018.