

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baxogar 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als ibandroninezuur natrium monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 2,56 mg watervrij lactose (overeenkomend met 2,7 mg lactosemonohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 0,47 mmol (10,8 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten.

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 is aangetoond; de effectiviteit bij femurhalsfracturen is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

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

Baxogar dient ingenomen te worden na een nacht vasten (tenminste 6 uur) en 1 uur vóór het eerste voedsel of het eerste drinken (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 Baxogar 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 hun 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 via het dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de

voordelen en potentiële risico's van Baxogar voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale populaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2)

Pediatrische populatie

Er is geen relevante toepassing van Baxogar bij kinderen onder de 18 jaar, en Baxogar is niet onderzocht in de pediatrische populatie (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

- De tabletten dienen in hun geheel met een glas leidingwater (180 tot 240 ml) te worden ingenomen terwijl de patiënt rechtop zit of staat. Er mag geen water gebruikt worden 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 Baxogar mogen patiënten gedurende 1 uur niet gaan liggen.
- Water is de enige vloeistof waarmee Baxogar ingenomen mag worden.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen vanwege mogelijke orofaryngeale ulceratie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 Baxogar. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te zijn. Adequate inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Vanwege deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte, dient Baxogar 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

slokdarmvernaauwing of -perforatie, zijn 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 bijzondere aandacht te besteden aan de doseringsinstructies en dienen zich daaraan te kunnen houden (zie rubriek 4.2). Artsen dienen alert te zijn op verschijnselen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om te stoppen met Baxogar 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 bewijs van een toegenomen risico werd gezien, zijn bij post-marketinggebruik van orale bisfosfonaten maag- en duodenale zweren gemeld, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Omdat niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) 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 (ONJ) werd zeer zelden gerapporteerd sinds het op de markt komen bij patiënten die behandeld werden met Baxogar voor osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met Baxogar wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:

- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Baxogar een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden of kiezen, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van Baxogar.

Het behandelingschema voor patiënten die ONJ ontwikkelen moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaren is in de behandeling van ONJ. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Baxogar moet overwogen worden totdat de aandoening is verbeterd en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van

osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen 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 om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Nierfunctiestoornis

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

Galactose-intolerantie

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet, d.w.z. is in wezen natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie tussen het geneesmiddel en voedsel

In 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 (tenminste 6 uur) te vasten vóór de inname van Baxogar en te blijven vasten gedurende 1 uur na de inname van Baxogar (zie rubriek 4.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 iso-enzymen niet remt en het aangetoond is dat ibandroninezuur het hepatische cytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale uitscheiding en ondergaat geen enkele biotransformatie.

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 tenminste 6 uur voor de inname van Baxogar en gedurende 1 uur volgend op de inname van Baxogar.

Acetylsalicylzuur en NSAIDs

Omdat acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

H₂-antagonisten of protonpompremmers

Van de meer dan 1500 patiënten opgenomen in studie BM 16549 (vergelijk van het maandelijkse met het dagelijkse ibandroninezuur doseerschema), gebruikten na één en na twee jaar respectievelijk 14 % en 18 % histamine-(H₂-)blokkers of protonpomp-remmers. Binnen deze groep bleek de incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal 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 intraveneuze toediening van ranitidine een toename in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur van 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 Baxogar toegediend wordt met H₂-antagonisten of andere actieve stoffen die de pH in de maag verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Baxogar is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebruikt worden.

Er zijn geen adequate 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.

Baxogar 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.

Baxogar mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastro-intestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" en rubriek 4.4).

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren zijn artralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf "Griepachtige ziekteverschijnselen").

Tabel met bijwerkingen

In tabel 1 wordt een complete lijst van de bijwerkingen die bekend zijn weer gegeven. De veiligheid van orale therapie met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies, waarbij de grote meerderheid van deze patiënten uit de driejarige registratiestudie naar fracturen kwam (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 aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 22,7 % en 25,0 % voor ibandroninezuur 150 mg eens per maand respectievelijk na één en twee jaar. In de meeste gevallen werd de therapie niet beëindigd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met ibandroninezuur filmomhulde tabletten 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM16549 en MF441 en bij postmarketing ervaringen¹.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoelig- heidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypocalciëmie†		
Oogaandoeningen			Oogonste- kingen*†	
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Oesofagitis, Gastritis, Gastro- oesofageale refluxziekte, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid	Oesofagitis inclusief slok darm- ulceraties of stricturen en dysfagie, Braken, Flatulentie	Duodenitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angio-oedeem, Gezichts- oedeem, Urticaria	Stevens- johnsonsyndroo m†, Erythema multiforme†, Bulleuze dermatitis†
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Spierkramp, Stijfheid van de skeletspieren	Rugpijn	Atypische subtrochantere en femur- schacht- fracturen†	Osteonecrose van de kaak*† Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklas- se).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziektever- schijnselen*	Vermoeidheid		

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen van het maagdarmsstelsel

In de 'eens per maand-dosering' studie waren 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 bij de met 150 mg eens per maand behandelde patiënten niet vergeleken met de met 2,5 mg dagelijks behandelde patiënten.

Griepachtige ziekteverschijnselen

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

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld, voornamelijk bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Gevallen van ONJ zijn gemeld sinds het op de markt komen van ibandroninezuur.

Oogontstekingen

Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis zijn gemeld bij ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen de bijwerkingen niet totdat ibandroninezuur gestaakt was.

Anafylactische reactie/shock

Gevalen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Baxogar. Echter gebaseerd op de kennis van de klasse van stoffen, kan orale overdosering resulteren in bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zoals maagklachten, dyspepsie, oesophagitis, gastritis of ulceraties) of hypocalciëmie. Om Baxogar te binden, dienen melk of antacida gegeven te worden en bijwerkingen moeten symptomatisch behandeld worden. Vanwege het risico van slokdarmirritaties mag braken niet opgewekt worden en de patiënt dient volledig rechtop te 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, behorend tot de stikstof-bevattende groep bisfosfonaten, die selectief werken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de osteoclast aanmaak. Ibandroninezuur resulteert in een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van het verminderen van toegenomen botturnover 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 gonadefunctie, 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 meer dan 5000 maal de dosis vereist voor osteoporose behandeling.

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 gebied. Bij mensen werd de effectiviteit van zowel dagelijkse als intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur vastgesteld in een klinische studie (MF 4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractureffectiviteit werd aangetoond.

In diermodellen geeft ibandroninezuur biochemische veranderingen die een aanwijzing zijn voor dosis-afhankelijke remming van botresorptie, inclusief suppressie van urine biochemische merkers van bot collageenafbraak (zoals deoxypyridinoline 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 doses 150 mg oraal om de 28 dagen toegediend kregen, werd inhibitie van serum CTX al 24 uur na de eerste dosis gezien (mediane inhibitie 28 %), met een mediane maximale inhibitie (69 %) 6 dagen later. Na de derde en vierde dosis was 6 dagen na inname de mediane maximale inhibitie 74 %, met verlaging tot een mediane inhibitie van 56 % 28 dagen na de vierde dosis. Indien niet verder gedoseerd wordt, vermindert de suppressie van biochemische markers van botresorptie.

Klinische werkzaamheid

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

Ibandroninezuur 150 mg eens per maand

Botmineraaldichtheid (BMD)

Ibandroninezuur 150 mg eens per maand bleek minstens even effectief in 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 wervelkolom 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 lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter BMD 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	
	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)
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95 % BI]				
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 voor toename in lumbale wervelkolom BMD superieur te zijn aan ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, 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 ontvingen, een lumbale wervelkolom BMD toename te hebben boven of gelijk aan de uitgangswaarde (BMD responders), vergeleken met 84,0 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen. Twee jaar na aanvang bleek 93,5 % ($p=0,004$) en 86,4 % van de patiënten die respectievelijk ibandroninezuur 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, responder te zijn.

Voor totale heup BMD, had een jaar na aanvang 90,0 % ($p < 0,001$) van de patiënten die Ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen en 76,7 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen een totale heup BMD toenamen 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 ontvingen en 78,4 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde.

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

Biochemische markers 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. Een 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.

Een jaar na aanvang werden 83,5 % ($p = 0,006$) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen en 73,9 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, geïdentificeerd als responders (gedefinieerd als een vermindering ≥ 50 % ten opzichte van de uitgangswaarde). Twee jaar na aanvang werden 78,7 % ($p = 0,002$) en 65,6 % van de patiënten geïdentificeerd als responders in respectievelijk de 150 mg maandelijks dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering groepen.

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

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 in de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische vertebrale fracturen aangetoond (tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd bij 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 nuchtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen deel in de leeftijd van 55 tot 80 jaar, die tenminste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom 2 tot 5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij tenminste 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 in 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 van behandeling ($p = 0,056$). Het anti-fractureffect was consistent tijdens de duur van de studie. Er waren geen aanwijzingen voor het vervagen van het effect over 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 3 jaar durende fractuurstudie MF 4411 (% , 95 % BI)

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve risico afname 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 afname 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 totaal 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 die een uitgangswaarde lumbale wervelkolom BMD T-score hadden lager dan $-2,5$ (tabel 4). De vermindering van het risico op vertebrale fracturen was zeer consistent met wat gezien werd in de gehele populatie.

Tabel 4: Resultaten uit 3 jaars fractuurstudie MF 4411 (% , 95 % BI) voor patiënten met een wervelkolom BMD T-score lager dan $-2,5$ als uitgangswaarde

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=575)
Relatieve Risico Afname 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 afname 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 non-vertebrale fracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF441 geen reductie waargenomen, echter dagelijkse inname van ibandroninezuur bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score $< -3,0$), waar een non-vertebrale risicoreductie van 69% werd gezien.

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

Drie-jaars wervelkolom BMD toename in vergelijking met placebo was 5,3 % en 6,5 % in vergelijking met de uitgangswaarde. Toenames bij de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren 2,8 % bij de femurhals, 3,4 % bij de totale heup en 5,5 % bij de trochanter.

Biochemische markers van de botturnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot pre-menopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden.

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

Volgend op het stoppen van de behandeling, is er een terugkeer tot de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie geassocieerd met postmenopauzale osteoporose van voor de behandeling.

De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar van behandeling van post-menopauzale vrouwen vertoonden bot van normale kwaliteit en geen indicatie van een mineralisatie defect.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.3)

Er zijn geen studies uitgevoerd met ibandroninezuur in pediatriese patiënten, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over effectiviteit of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals 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 plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. Maximale waargenomen 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 verstoord wanneer het samen met voedsel of dranken (anders dan leidingwater) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90 % af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaard ontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen betekenisvolle afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag. Zowel de biologische beschikbaarheid als de BMD toenames zijn geringer wanneer voedsel of dranken binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur ingenomen worden.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke eliminatie distributievolume tenminste 90 l en de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis.

Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85 %-87 % (in vitro bepaald bij therapeutische concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

De spreiding van de waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed, maar de klaarblijkelijke eliminatie halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10-72 uur. Aangezien de berekende waarden

voornamelijk afhankelijk zijn van de duur van de studie, de gebruikte dosis en gevoeligheid van de analysemethode, is de werkelijke eliminatie halfwaardetijd waarschijnlijk substantieel langer, overeenkomend met andere bisfosfonaten. Vroege plasmaspiegels dalen snel; 10 % van de piekwaarde wordt binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening bereikt. 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. Het verschil tussen de klaarblijkelijke totale en nierklaring wordt verondersteld de opname in het bot weer te geven.

De uitscheidingsroute 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

Biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van ibandroninezuur zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante inter-etnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs qua ibandroninezuur dispositie. Er zijn enkele gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met verstoorde nierfunctie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende maten van verstoorde nierfunctie is lineair gerelateerd aan creatinineklaring.

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring gelijk of groter dan 30 ml/min), zoals aangetoond in studie BM 16549, waar de meerderheid van de patiënten een milde tot matig verstoorde nierfunctie had.

Personen met ernstig nierfalen (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) die dagelijks orale toediening van 10 mg ibandroninezuur gedurende 21 dagen kregen, hadden 2- tot 3-voudige hogere plasmaconcentraties dan personen met normale nierfunctie en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg, namen totaal, renaal en niet-renale klaringen respectievelijk af met 67 % , 77 % en 50 % bij personen met ernstig nierfalen, maar er was geen afname in de tolerantie geassocieerd met de toename in de blootstelling. Vanwege 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 eindstadium nierziekte die onder controle gehouden wordt op een andere manier dan door hemodialyse. De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij deze patiënten is onbekend en ibandroninezuur dient onder deze omstandigheden niet gebruikt te worden.

Patiënten met verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

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

Ouderen (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).

Pediatrie populatie (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij deze leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten bij dieren, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden uitsluitend waargenomen bij honden bij blootstellingen die geacht werden voldoende 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 F₁ nakomelingen bij ratten bij een geëxtrapoleerde blootstelling van tenminste 35 maal boven 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 spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies in de rat 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:

Povidon
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd maiszetmeel
Crospovidon
Colloïdaal watervrij silica
Glycerol dibehenaat.

Tabletomhulsel:

Opadry OY-LS-28908 (wit II) bestaande uit:
Hypromellose
Lactose monohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 4000.

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

Baxogar filmomhulde tabletten 150 mg worden geleverd in een kartonnen doosje met het gepaste aantal PA/Aluminium/PVC-aluminium blisters (alu-alu blister) met 1 of 3 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Pharmathen S.A
6 Dervenakion Str.
153 51 Pallini, Attiki
Griekenland

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

RVG 104830

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2011

Datum van laatste verlenging: 14 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 13 juli 2023