

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oekolp 0,03 mg ovules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ovule bevat 0,03 mg oestriol.

Hulpstoffen met bekend effect :

1 ovule bevat max. 0,008 mg butylhydroxytolueen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ovule

Witte, homogene ovule

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaatselijke behandeling van symptomen van vaginale oestrogeendeficiëntie bij vrouwen in de postmenopauze.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tijdens de eerste 3 weken wordt dagelijks 1 ovule aangebracht. Daarna wordt 1 ovule 2 keer per week als onderhoudsdosis aanbevolen.

Bij het opstarten en voortzetten van een behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortst mogelijke therapieduur worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Voor oestrogeenproducten voor vaginaal gebruik, waarbij de systemische blootstelling aan oestrogeen zeer laag is, wordt de toevoeging van een progestageen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De ovule kan het beste 's avonds voor het slapengaan diep intravaginaal worden ingevoerd.

Toediening vergeten

- Bij dagelijks gebruik binnen de eerste 3 weken van de behandeling:
Als de vergeten toepassing pas de volgende dag wordt opgemerkt, hoeft deze niet te worden ingehaald. In dit geval kan het toedieningsschema gewoon worden voortgezet.
- Bij gebruik twee keer per week:
Als tijdens het gebruik tweemaal per week het geneesmiddel eenmaal wordt vergeten, moet de toediening zo snel mogelijk ingehaald worden.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; voorgeschiedenis van borstkanker;
- Aanwezigheid of vermoeden van andere hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van veneuze trombo-embolische aandoeningen (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele stoornissen (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of anti-trombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van arteriële trombo-embolische aandoeningen (bijv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening of voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST met oestrogenen alleen worden gestart voor symptomen die een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. Ten minste éénmaal per jaar moet voor elk geval een zorgvuldige analyse worden gemaakt van alle risico's en voordelen. Een HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen de risico's.

De gegevens voor de evaluatie van de risico's van HST bij vroegtijdige menopauze zijn beperkt. Aangezien echter het absolute risico bij jongere vrouwen lager is, zou de baten-risico-verhouding bij jongere vrouwen gunstiger kunnen zijn dan bij oudere vrouwen.

Oekolp 0,03 mg mag niet worden gecombineerd met oestrogeenpreparaten voor systemische behandeling, aangezien er geen studies zijn uitgevoerd van de veiligheid en de risico's met de oestrogeenconcentraties die worden bereikt met een combinatietherapie.

Medisch onderzoek/follow-up van de behandeling

Voordat een hormoonsubstitutie therapie wordt gestart of hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale medische anamnese worden afgenomen. Het lichaamsonderzoek (inclusief onderbuik en borst) moet rekening houden met de anamnese en gericht zijn op de contra-indicaties en waarschuwingstekens. Tijdens de behandeling worden regelmatige controle-onderzoeken aanbevolen, waarvan de frequentie en aard afhangt van de individuele risicosituatie van elke vrouw. De vrouwen moeten geïnformeerd worden over welke veranderingen aan de borsten ze de arts of het medische personeel moeten melden (zie "Borstkanker" hieronder).

Periodiek onderzoek, met inbegrip van adequaat beeldonderzoek bijv. mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische individuele behoeften.

Vaginale infecties moeten behandeld worden vóór het opstarten van de behandeling met Oekolp 0,03 mg ovules.

Aandoeningen die toezicht vereisen:

Bijzonder toezicht is nodig als een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling.

Er dient rekening mee gehouden te worden dat deze situaties of aandoeningen in de loop van de hormoonsubstitutie therapie met Oekolp 0,03 mg ovules opnieuw kunnen optreden of kunnen verergeren:

- leiomyomen (uterusmyomen) of endometriose;
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
- risicofactoren voor oestrogenafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld optreden van borstkanker bij eerstegraads verwant);
- hypertensie
- leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom);
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire aantasting;
- cholelithiasis;
- migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- systemische lupus erythematoses;
- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- epilepsie;
- astma;
- otosclerose.

Redenen om de behandeling meteen stop te zetten:

De behandeling moet worden stopgezet als een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie,
- ernstige stijging van de bloeddruk,
- eerste optreden van migraineachtige hoofdpijn,
- zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en kanker:

Er werd geen verhoogd risico aangetoond op endometriumhyperplasie of baarmoederkanker bij vaginale toediening van oestriol.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom bij langdurige systemische oestrogenmonotherapie verhoogd.

Voor oestrogenproducten voor vaginaal gebruik, waarbij de systemische blootstelling aan oestrogen zeer laag is, wordt de toevoeging van een progestageen niet aanbevolen.

De veiligheid voor het endometrium van langdurig (meer dan een jaar) of herhaald gebruik van lokaal, vaginaal toegediend oestrogen is nog niet zeker. Daarom moet de behandeling bij een herhaalde behandeling minstens jaarlijks gecontroleerd worden.

Onbelemmerde stimulering met oestrogenen kan leiden tot een premaligne of maligne transformatie in residuele haarden van endometriose. Daarom is voorzichtigheid geboden bij

gebruik van dit product bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan wegens endometriose, vooral als bekend is dat ze een residuele endometriose hebben.

Als op enig moment tijdens de behandeling spotting optreedt, moeten de oorzaken opgespoord worden. Om een maligne ontwikkeling uit te sluiten kan een endometriumbiopsie nuttig zijn.

*De volgende risico's werden in verband gebracht met een **systemische** HST en gelden in geringere mate voor vaginaal gebruikte oestrogeenpreparaten, waarbij de systemische blootstelling aan oestrogeen zeer laag is. Hiermee moet echter rekening gehouden worden bij langdurig of herhaald gebruik van dit geneesmiddel.*

Borstkanker

Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op borstkanker niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. Het risico op recidief borstkanker bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker is niet bekend.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom komt veel minder vaak voor dan borstkanker.

Epidemiologische gegevens uit een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeenmonotherapie gebruiken in het kader van een **systemische** HST. Dit risico wordt binnen 5 gebruiksjaren duidelijk en neemt na de beëindiging van de behandeling met de tijd af.

Veneuze trombo-embolie

Een **systemische** HST is geassocieerd met een 1,3- tot 3-voudig verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longenembolieën. In het eerste jaar van een HST is er meer kans op een VTE dan later (zie rubriek 4.8).

Patiëntes met een bekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE. Een HST kan dit risico verhogen en is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiëntes (zie rubriek 4.3).

Tot de algemeen erkende risicofactoren voor VTE behoren het gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, ingrijpendere operaties, langere immobilisatie, overgewicht (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/kraambed, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.

Net als bij alle postoperatieve patiënten moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen om een VTE na de operatie te vermijden. Bij langere immobilisatie na een geplande operatie wordt aanbevolen de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep te onderbreken. De behandeling mag pas hervat worden als de vrouw weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder VTE in de voorgeschiedenis, maar met verwanten van de eerste graad die al op jonge leeftijd een VTE doorgemaakt hebben, kan een trombofiliescreening overwogen worden. De patiënte moet dan wel op voorhand uitvoerig worden ingelicht over de beperkte waarde van deze procedure (er wordt slechts een deel geïdentificeerd van de defecten die tot trombofilie leiden).

Bij vaststelling van een trombofiele defect en als er bovendien trombosen bekend zijn bij verwanten of als het vastgestelde defect ernstig is (bijv. gebrek aan antitrombine, proteïne S en/of proteïne C) of een combinatie van defecten), dan is een HST gecontra-indiceerd.

Bij patiënten die chronisch behandeld worden met anticoagulantia moet vóór het instellen van een HST de baten-risicoverhouding zorgvuldig afgewogen worden.

Indien na het begin van een HST een VTE ontstaat, moet het gebruik van het geneesmiddel stopgezet worden. De patiëntes moeten erop gewezen worden dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met een arts als ze mogelijke symptomen van trombo-embolie opmerken (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotse pijn in de borstkas, ademnood).

Coronaire hartziekte

Oestrogeenmonotherapie

In gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op een coronaire hartaandoening bij vrouwen na hysterectomie onder een **systemische** oestrogeenmonotherapie.

Beroerte

Een **systemische** oestrogeenmonotherapie is geassocieerd met een tot 1,5 keer hoger risico op beroerte. Het relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd en de tijdsduur na de menopauze. Aangezien het basisrisico op een beroerte afhankelijk is van de leeftijd, neemt het totale risico op een beroerte voor vrouwen onder HST toe met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie bewerkstelligen. Daarom moeten patiëntes met hart- of nierfunctiestoornissen onder nauwlettend toezicht gehouden worden.

Vrouwen met een bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens een oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie onder nauwlettend toezicht gehouden worden, omdat bij oestrogeentherapie onder dergelijke omstandigheden zeldzame gevallen gemeld zijn van een sterke stijging van de plasmaspiegel van triglyceriden die pancreatitis tot gevolg kan hebben.

Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren uitlokken of verergeren.

Oestrogenen verhogen de concentratie van thyroxinebindend globuline (TBG), waardoor het totale gehalte aan circulerende schildklierhormonen stijgt. Dit wordt gemeten aan de hand van aan eiwit gebonden jodium (PBI), de T4-spiegel (kolom- of radio-immunoassay) of de T3-spiegel (radio-immunoassay). De binding van T3 aan harsen is lager, wat een stijging in TBG weerspiegelt. De vrije T4- en T3-concentraties veranderen niet. De waarden van andere bindingsproteïnen kunnen in het serum verhoogd zijn, zoals van corticoïdbindend globuline (CBG) en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot een stijging in de circulerende corticosteroiden of geslachtshormonen. De vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. De waarden van andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Bij een HST verbeteren de cognitieve vermogens niet. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op een waarschijnlijke dementie bij vrouwen die bij aanvang van een continue gecombineerde HST of een oestrogeenmonotherapie ouder waren dan 65 jaar.

Waarschuwing

Oekolp is geen voorbehoedsmiddel.

Het bestanddeel butylhydroxytolueen kan lokale begrensde huidirritaties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), irritatie aan de ogen en de slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op grond van het vaginale gebruik en de minimale systemische absorptie is de kans op klinisch relevante wisselwerkingen met Oekolp 0,03 mg ovules onwaarschijnlijk. Er moet echter rekening gehouden worden met wisselwerkingen met andere lokaal gebruikte vaginale behandelingen.

Gelijktijdig gebruik van Oekolp 0,03 mg ovules en latexcondooms kan de scheurbestendigheid en de veiligheid van condooms verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Oekolp 0,03 mg is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als de vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Oekolp 0,03 mg, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

De resultaten van de meeste epidemiologische studies tot nog toe die relevant zijn voor onopzettelijke blootstelling van de foetus aan oestrogenen, wijzen niet op teratogene of foetotoxische effecten. Er zijn in elk geval geen gegevens bekend over foetale blootstelling na vaginaal gebruik van oestriol. Bij gebruik van de laag gedoseerde Oekolp 0,03 mg volgens het voorschrift is echter in alle gevallen een zeer geringe, verwaarloosbare aanvullende blootstelling van de vrucht aan oestriol te verwachten.

Borstvoeding

Oekolp 0,03 mg is niet geïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding. Het is echter onwaarschijnlijk dat de zeer lage dosis van vaginaal gebruikt oestriol tijdens de borstvoedingsperiode gevolgen zou hebben.

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

Oekolp 0,03 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In het begin van de behandeling, als het slijmvlies van de vagina nog atrofisch is, kan plaatselijke irritatie optreden in de vorm van branderigheid, pijn en/of jeuk. De bijwerkingen gaan echter meestal vanzelf over en zijn niet zeer uitgesproken.

De bijwerkingen die werden waargenomen, werden geclassificeerd volgens de frequentie van optreden:

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)
Maagdarmsstelselaandoeningen		anorectale klachten
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vulvovaginale branderigheid, jeuk en pijn	vaginale vloed

Klasse-effecten in verband met systemische HST

De volgende risico's werden in verband gebracht met een systemische HST en gelden in geringere mate voor vaginaal gebruikte oestrogeenpreparaten, waarbij de systemische blootstelling aan oestrogeen zeer laag is.

Risico op ovariumcarcinoom

Het gebruik van een **systemische** HST gaat gepaard met een licht verhoogd risico op de diagnose van een ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Uit een meta-analyse van 52 epidemiologische studies blijkt een verhoogd risico op ovariumcarcinoom voor vrouwen die op dat moment HST gebruikten, vergeleken met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31 – 1,56). Bij vrouwen in de leeftijd tussen 50 en 54 jaar, die 5 jaar lang HST gebruiken, is er ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen in de leeftijd tussen 50 en 54 jaar die geen HST gebruiken, worden over een periode van 5 jaar ongeveer 2 gevallen van ovariumcarcinoom per 2.000 vrouwen gediagnosticeerd.

Risico op veneuze trombo-embolie

Het risico op een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen een trombose van de diepe beenaderen of bekkenaderen of longembolie, is bij een **systemische** HST verhoogd met een factor 1,3 tot 3. De kans op een dergelijk voorval is tijdens het eerste behandlingsjaar hoger dan in de volgende behandlingsjaren (zie rubriek 4.4). De betreffende resultaten van de WHI-studies worden weergegeven in de volgende tabel:

WHI-studies - bijkomend risico op VTE na 5 jaar HST

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placeboarm over een periode van 5 jaar	Relatief risico (95% BI)	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op een beroerte

Het gebruik van een **systemische** HST is geassocieerd aan een tot 1,5 keer hoger risico op een herseninfarct. Het risico op een hersenbloeding is bij een HST niet verhoogd.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of van de gebruiksduur. Aangezien het basisrisico sterk afhankelijk is van de leeftijd, stijgt het totale risico bij vrouwen onder een HST met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI-studies - bijkomend risico op een herseninfarct na 5 jaar HST**

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placeboarm over 5 jaar	Relatief risico (95% BI)	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over 5 jaar
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

** Er werd geen onderscheid gemaakt tussen herseninfarct en hersenbloeding.

In verband met een **systemische** oestrogeen-/progestageenbehandeling werden nog andere ongewenste bijwerkingen waargenomen

- galblaasaandoeningen;
- huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- waarschijnlijke dementie bij vrouwen ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie,
Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De toxiciteit van oestriol is zeer laag. Een overdosering van Oekolp 0,03 mg bij vaginale toediening is zeer onwaarschijnlijk.

Symptomen die kunnen optreden bij onopzettelijke opname van een hoge dosis, zijn nausea, braken en vaginaal bloedverlies bij vrouwen. Er is geen antidotum bekend. Zo nodig kan een symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oestrogenen, ATC-code: G03CA04

De werkzame stof, halfsynthetisch oestriol, is chemisch identiek aan lichaamseigen humaan oestriol.

Vaginaal aangebracht oestriol verlicht de symptomen van door oestrogeentekort veroorzaakte vaginale atrofie bij vrouwen na de menopauze. In de vagina ziet men dan in plaats van een atrofisch celbeeld overwegend overgangs- en toenemend oppervlaktecellen; inflammatoire veranderingen verdwijnen en de herkolonisatie door een Döderlein-biota wordt bevorderd.

De superioriteit van Oekolp 0,03 mg ten opzichte van placebo voor de lokale behandeling van vaginale atrofie werd aangetoond in een gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek met 438 postmenopauzale vrouwen. Intravaginale toediening van laag gedoseerd Oekolp 0,03 mg leverde een significante verbetering op van de objectieve werkzaamheidsvariabelen (vaginale maturatie-index, vaginale pH) evenals een aanzienlijke verlichting van de subjectieve symptomen (meest storende symptomen; MBS) na 12 weken behandeling (p-waarde < 0,001 voor alle 3 parameters).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Er werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij vrouwen in de postmenopauze met bekende vaginale atrofie uitgevoerd, om de mate van systemische blootstelling aan oestriol uit Oekolp 0,03 mg ovules te onderzoeken. De ovules werden over een periode van 21 dagen eenmaal daags vaginaal gebruikt. De eenmalige toediening van 0,03 mg oestriol verhoogde de gemiddelde

maximale plasmaconcentratie van oestriol (C_{max}) één uur na gebruik tot 42,11 pg/ml. Twaalf uur na gebruik was de plasmaconcentratie van oestriol bij alle patiënten gedaald tot onder 5 pg/ml (LLOQ). Na dagelijks gebruik gedurende 21 dagen bedroeg de maximale concentratie na 2 uur 11,9 pg/ml. Deze waarde ligt op het niveau van de postmenopauzale oestriolplasma-spiegel. De gemiddelde concentratie (C_{av}) na herhaald gebruik was 2,2 pg/ml.

Oestriol komt in het plasma voor ongeveer 8% in vrije vorm voor, 91% is aan albumine gebonden en 1% aan SHBG gebonden.

Biotransformatie

De metabolisering in de lever leidt hoofdzakelijk tot glucuroniden en sulfaten.

Eliminatie

Oestriol wordt in vorm van conjugaten overwegend renaal en in geringe mate via de galvloeistof geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxicologische eigenschappen van oestriol zijn goed bekend. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, behalve die eigenschappen die al in andere hoofdstukken van de wetenschappelijke informatie beschreven zijn. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Er zijn geen preklinische gegevens over het vaginale gebruik van oestriol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (Ph. Eur.)
Glycerolmono/bis [(Z-R)-12-hydroxyoctadec-9-enoaat]
Hard vet
Macrogolketylstearylether (Ph. Eur.)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Strips uit aluminium/PE-bindingsfolie met ovules in een vouwdoos.

10 ovules

15 ovules

20 ovules

24 ovules

30 ovules

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.

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

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH

Rigistraße 2

12277 Berlin, Duitsland

Telefoon: +49 30 72082-0

Fax: +49 30 72082-200

E-mail.: info@kade.de

www.kade.de

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

BE526631

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 09 maart 2018

Datum van verlenging van de vergunning : 13 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2023