

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Blissel 50 microgram/g vaginale gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g vaginale gel bevat 50 microgram oestriol.

Hulpstoffen: 1 g vaginale gel bevat 1,60 mg natriummethylparahydroxybenzoaat en 0,20 mg natriumpropylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vaginale gel

Homogene, kleurloze, heldere tot licht doorschijnende gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Blissel 50 microgram/g vaginale gel is een product dat alleen een oestrogeen bevat, voor vaginaal gebruik.

Aanwijzingen bij het begin van de behandeling en onderhoud

U kunt Blissel beginnen te gebruiken op elk moment nadat atrofische vaginitis is vastgesteld.

Initiële behandeling: één applicator-dosis vaginale gel per dag gedurende 3 weken (bij voorkeur voor u gaat slapen).

Als onderhoudsbehandeling wordt één applicator-dosis vaginale gel twee keer per week (bij voorkeur voor u gaat slapen) aanbevolen. De arts moet na 12 weken evalueren of u moet doorgaan met de behandeling.

Voor de initiële en onderhoudsbehandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagst mogelijke doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke tijd worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Voor oestrogeenproducten voor vaginaal gebruik waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft, wordt niet aanbevolen een progestageen toe te voegen (maar zie rubriek 4.4).

Wanneer een dosis wordt overgeslagen, moet ze zo snel mogelijk worden toegediend, tenzij het meer dan 12 uur na de normale toediening is. In het laatste geval moet de gemiste dosis worden overgeslagen en de volgende dosis moet op het normale tijdstip worden toegediend.

Toediening

Blissel moet in de vagina worden ingebracht met een applicator waarop de dosis afgetekend staat. Volg zorgvuldig de “gebruiksaanwijzingen” in de bijsluiters en hieronder.

Eén applicator-dosis (de applicator is tot het merkteken gevuld) geeft een dosis van 1 g vaginale gel af, die 50 microgram oestriol bevat. De gevulde applicator moet in de vagina worden ingebracht en leeggemaakt, bij voorkeur 's avonds.

Om de gel in te brengen gaat u neerliggen, met gebogen en gespreide knieën. Breng het open einde van de applicator zachtjes tot diep in de vagina en duw de zuiger langzaam helemaal tot beneden, zo ver als mogelijk is, om de gel in de vagina aan te brengen.

Trek de zuiger na gebruik uit de canule. Dan kunt u de canule reinigen of weggooien, zoals aangegeven in de “gebruiksaanwijzingen” in de bijsluiters.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
- Bekende of vermoeden van oestrogenafhankelijke maligne tumor (bijv. endometriumkanker)
- Onverklaarde genitale bloeding
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Veneuze trombo-embolie of voorgeschiedenis van idiopathische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Bekende trombofiel stoornissen (bv. Deficiëntie van proteïne C, proteïne S of antitrombine, zie rubriek 4.4)
- Acute leverziekte of voorgeschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctie nog niet normaal is geworden
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een topische behandeling met oestrogenen alleen worden gestart voor symptomen die negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit.

In ieder geval moet minstens jaarlijks een zorgvuldige analyse worden gemaakt van alle risico's en voordelen en men mag alleen HST blijven gebruiken als het voordeel opweegt tegen de risico's.

Blissel 50 microgram/g vaginale gel mag niet worden gecombineerd met oestrogenpreparaten voor systemische behandeling aangezien er geen studies zijn uitgevoerd van de veiligheid en de risico's met de oestrogenconcentraties die worden bereikt met een combinatietherapie.

De intravaginale applicator kan een licht plaatselijk trauma veroorzaken, vooral bij vrouwen met een ernstige vaginale atrofie.

Waarschuwingen betreffende de hulpstoffen

Blissel 50 microgram/g vaginale gel bevat natriummethylparahydroxybenzoaat (E219) en natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217). Deze kunnen (mogelijk late) allergische reacties veroorzaken.

Medisch onderzoek/follow-up van de behandeling

Voor een behandeling met oestriol wordt gestart of hervat, moet navraag worden gedaan naar de persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis. Deze voorgeschiedenis en de contra-indicaties en waarschuwingen bij gebruik moeten de leidraad zijn bij het lichamelijke onderzoek (met inbegrip van het bekken en de borst). Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard ervan moeten bij elke patiënte afzonderlijk worden bepaald. Vrouwen moeten weten welke veranderingen van hun borsten ze aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie “Borstkanker” hieronder).

Onderzoeken met inbegrip van een mammografie moeten uitgevoerd worden conform de thans aanvaarde screeningpraktijken, aangepast volgens de klinische noden van de patiënte.

In geval van vaginale infecties moeten die worden behandeld voor de behandeling met Blissel 50 microgram/g vaginale gel wordt gestart.

Aandoeningen die supervisie vereisen

Als de patiënte één van de volgende aandoeningen vertoont, vroeger heeft vertoond en/of als die zijn verergerd tijdens een zwangerschap of een vroegere behandeling met hormonen, moet de patiënte van dichtbij worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die aandoeningen kunnen recidiveren of verergeren tijdens behandeling met Blissel 50 microgram/g vaginale gel, vooral:

- een leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolie (zie rubriek “Veneuze trombo-embolie” hieronder)
- risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. borstkanker bij een eerstegraads verwante
- hypertensie
- leverziekte (bijv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vaataantasting
- cholelithiase
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematosus (SLE)
- een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie rubriek “endometriumhyperplasie”)
- 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
- significante stijging van de bloeddruk
- eerste optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

Blissel is een preparaat met een lage dosis oestriol dat plaatselijk werkt, en daardoor is het onwaarschijnlijker dat de onderstaande aandoeningen optreden dan met een systemische oestrogeenbehandeling.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

- Langdurig gebruik van alleen **systemische** oestrogenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen bij wie de uterus intact is. Voor oestrogeenproducten voor vaginaal gebruik waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft, wordt niet aanbevolen een progestageen toe te voegen.
- De endometriale veiligheid van langdurig (langer dan een jaar) of herhaald gebruik van lokaal, vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom moet de behandeling, wanneer herhaald, minstens jaarlijks worden geëvalueerd.
- Als er ooit tijdens de behandeling een bloeding of spotting optreedt, moet de oorzaak daarvan worden opgespoord. Eventueel is een endometriumbiopsie vereist om endometriumkanker uit te sluiten.
- Stimulering met oestrogenen zonder progestageen kan leiden tot een premaligne 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.

De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische HST en zijn in mindere mate van toepassing op oestrogeenproducten voor vaginaal gebruik waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft. Zij moeten echter overwogen worden in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit middel.

Borstkanker

Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse suggereert dat vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker die lage doses vaginaal toegediende oestrogenen gebruiken, geen verhoogd risico op borstkanker hebben. Het is onbekend of vaginaal toegediende oestrogenen in een lage dosis recidief van borstkanker stimuleert.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die systemische HST met alleen oestrogeen gebruiken, dat duidelijk wordt binnen 5 jaar gebruik en na stopzetting na verloop van tijd afneemt.

Veneuze trombo-embolie

- Systemische HST is in verband gebracht met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepveneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE, en HST kan het risico verder verhogen. Daarom is HST bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobiliteit, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap-/postpartumperiode, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Coronaire hartziekten (CHZ)

Hormoonsubstitutie therapie met preparaten met een systemisch effect wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op coronaire hartziekten.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Hormoonsubstitutie therapie met preparaten met een systemisch effect wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen met systemische effecten kunnen vochtretentie veroorzaken of de plasmatriglyceriden verhogen. Daarom moeten patiënten met een hartziekte, een verminderde nierfunctie of een vooraf bestaande hypertriglyceridemie zorgvuldig worden geobserveerd tijdens de eerste weken van de behandeling. Blissel 50 microgram/g vaginale gel bevat een lage dosis oestriol voor een plaatselijke behandeling. Er zijn dan ook geen systemische effecten te verwachten.

Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden geobserveerd aangezien de circulerende oestriolspiegel dan allicht zal stijgen.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies met Blissel 50 microgram/g vaginale gel en andere geneesmiddelen uitgevoerd. Vanwege de vaginale toediening en minimale systemische absorptie, is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante geneesmiddeleninteracties zullen plaatsvinden met Blissel. Wel moet rekening worden gehouden met interacties met andere lokaal toegepaste vaginale behandelingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid beschikbaar.

Zwangerschap

Blissel 50 microgram/g vaginale gel is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als de vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Blissel 50 microgram/g vaginale gel, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Er bestaan geen klinische gegevens over aan oestriol blootgestelde zwangerschappen.

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.

Borstvoeding

Blissel 50 microgram/g vaginale gel is niet geïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

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

Blissel 50 microgram/g vaginale gel heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van oestriol worden gewoonlijk gerapporteerd bij 3-10% van de patiënten die worden behandeld.

In het begin van de behandeling, als het slijmvlies van de vagina nog atrofisch is, kan plaatselijke irritatie optreden in de vorm van een warmtegevoel en/of jeuk.

De bijwerkingen die werden waargenomen in de klinische studies met Blissel 50 microgram/g vaginale gel, werden geclassificeerd volgens de frequentie van optreden:

| Systeem/orgaanklasse | Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Genitale jeuk | | |
| | | Bekkenpijn, genitale uitslag | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Jeuk op de plaats van toediening | | |
| | | Irritatie op de plaats van toediening | |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Candidiase | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Hoofdpijn | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Jeuk | | |
| | | Prurigo | |

Blissel is een plaatselijk toegediende vaginale gel met een zeer lage dosis oestriol die een zeer beperkte systemische blootstelling geeft (vrijwel verwaarloosbaar na herhaalde toediening). Het is dan ook zeer onwaarschijnlijk dat Blissel de ernstigere effecten zal hebben die worden gezien met een orale oestrogeensubstitutietherapie.

Klasse-effecten in verband gebracht met systemische HST

De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische HST en zijn in mindere mate van toepassing op oestrogeenproducten voor vaginaal gebruik waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft.

Ovariumkanker

Gebruik van **systemische** HST is in verband gebracht met een lichte toename in het risico op ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Uit een meta-analyse van 52 epidemiologische studies bleek een verhoogd risico op ovariumkanker bij vrouwen die momenteel systemische HST gebruiken vergeleken met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er in een periode van 5 jaar ongeveer 2 op de 2000 vrouwen de diagnose ovariumkanker.

Risico van veneuze trombo-embolie

Systemische HST is in verband gebracht met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepveneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST-gebruik (zie rubriek 4.4). Resultaten van de WHI-studie worden hieronder weergegeven:

WHI-studies - extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaren) | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar | Risicoratio en 95%BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters |
|--------------------------|---|----------------------|--|
| Alleen oraal oestrogeen* | | | |
| 50 -59 | 7 | 1,2 (0,6-2.4) | 1 (-3 - 10) |

*Studie onder vrouwen zonder uterus

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

- Het gebruik van **systemische** HST wordt in verband gebracht met een maximaal 1,5-voudige toename van het relatieve risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI-studies - extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* gedurende 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaren) | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar | Risicoratio en 95%BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters |
|------------------------|---|----------------------|--|
| 50 -59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

*er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

Andere bijwerkingen zijn gemeld in relatie tot systemische oestrogeen/progestageenbehandeling:

- Galblaaslijden.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Waarschijnlijke dementie na 65 jaar.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL | Postbus 97 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 Blissel 50 microgram/g vaginale gel bij vaginale toediening is zeer onwaarschijnlijk. Symptomen die kunnen optreden als per ongeluk een hoge dosis wordt ingeslikt, zijn nausea, braken en vaginaal bloedverlies bij vrouwen. Er is geen bekend specifiek antidotum. Zo nodig, moet een symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oestrogenen, ATC-code, G03CA04.

Behandeling van vaginale symptomen van oestrogeendeficiëntie: Vaginaal toegepaste oestrogeen verlicht de symptomen van vaginale atrofie ten gevolge van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Blissel 50 microgram/g vaginale gel werd onderzocht in een multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij postmenopauzale vrouwen met symptomen en tekenen van vulvovaginale atrofie.

Intravaginale toediening van een lage dosis oestriol (50 microgram per toediening) resulteerde in een significante verbetering van de rijpingswaarde van het vaginale epitheel, de vaginale pH en de tekenen van vaginale atrofie zoals een fragiel, droog en bleek slijmvlies en afvlakken van de plooien. Bij een analyse van de respons volgens het symptoom (secundair eindpunt) werd na 12 weken behandeling een statistisch significant effect bereikt op de droogheid van de vagina, maar niet op de dyspareunie ($p=0,095$), de vaginale jeuk, het brandende gevoel en de dysurie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na eenmalige toediening van Blissel 50 microgram/g vaginale gel wordt oestriol vlot geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties van oestriol van 106 ± 63 pg/ml worden bereikt na 2 uur (spreiding 0,5-4 uur).

Na 21 dagen van dagelijkse toediening van Blissel was de gemiddelde piekplasmaconcentratie van oestriol (\pm standaarddeviatie) $22,80 (\pm 15,78)$ pg/ml. Na de piek dalen de plasmaconcentraties van oestriol mono-exponentieel met een gemiddelde halfwaardetijd van $1,65 \pm 0,82$ uur.

Systemische blootstelling aan oestriol tijdens een toediening van Blissel van tweemaal per week werd niet onderzocht.

Oestriol wordt bijna volledig (90%) gebonden aan albumine in het plasma en bindt zich nauwelijks aan sex hormone binding globulin (SHBG). Het metabolisme van oestriol bestaat hoofdzakelijk uit conjugatie en deconjugatie tijdens de enterohepatische circulatie. Oestriol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine in geconjugeerde vorm. Slechts een kleine fractie ($\leq 2\%$) wordt uitgescheiden via de feces, hoofdzakelijk als niet-geconjugerd oestriol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxicologische eigenschappen van oestriol zijn goed bekend. Er zijn geen gegevens van preklinisch veiligheidsonderzoek die relevant zijn voor de evaluatie van de veiligheid buiten wat al aan bod is gekomen in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E 422)
Natriummethylparahydroxybenzoaat (E 219)
Natriumpropylparahydroxybenzoaat (E 217)
Polycarbofil
Carbopol
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Aluminiumtubes met 10 en 30 g.

In de verpakkingsgrootte van 10 g is de tube van 10 g verpakt in een buitenste kartonnen doos samen met de bijsluiter voor de patiënt en:

- hetzij 1 verzegelde blisterverpakking met 10 wegwerpcanules met een markering die de hoeveelheid aangeeft, en 1 herbruikbare plunjer
- hetzij 1 verzegelde zak met 1 herbruikbare canule met een markering die de hoeveelheid aangeeft, en 1 herbruikbare plunjer.

In de verpakkingsgrootte van 30 g is de tube ook verpakt in een buitenste kartonnen doos samen met de bijsluiter voor de patiënt en:

- hetzij 3 verzegelde blisterverpakkingen met telkens 10 wegwerpcanules met een markering die de hoeveelheid aangeeft, en 1 herbruikbare plunjer
- hetzij 1 verzegelde zak met 1 herbruikbare canule met een markering die de hoeveelheid aangeeft, en 1 herbruikbare plunjer.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Italfarmaco S.A.
San Rafael 3
28108 Alcobendas (Madrid)
Spanje

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

BE500435

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 07 2010
Datum van laatste verlenging: 29 07 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/03/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022