

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IOPIDINE 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing bevat 5 mg apraclonidine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: 1 ml oplossing bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, oplossing.

Een kleurloze tot lichtgele oplossing.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

IOPIDINE 5 mg/ml is geïndiceerd als ondersteunende therapie op korte termijn voor chronisch glaucoom bij patiënten die een maximaal getolereerde medische therapie volgen en bij wie een bijkomende daling van de intraoculaire oogdruk (IOD) vereist is zodat een laserbehandeling of glaucoomoperatie uitgesteld kan worden.

Bij de meeste patiënten vermindert de IOD-verlagende werking van IOPIDINE na verloop van tijd. Alhoewel sommige patiënten gedurende langere perioden een succesvolle behandeling met IOPIDINE hebben gekregen, vinden de meeste patiënten slechts baat gedurende minder dan één maand.

Het is mogelijk dat de toevoeging van IOPIDINE aan de therapie van patiënten die reeds twee kamerwaterproductie-verlagende geneesmiddelen (dat wil zeggen bètablokkers met een carboanhydraseremmer) als onderdeel van hun maximaal getolereerde therapie gebruiken, geen bijkomend voordeel oplevert. Dat komt omdat IOPIDINE een kamerwaterproductie-verlagend geneesmiddel is, en het is mogelijk dat toevoeging van een derde kamerwaterproductie-verlagend geneesmiddel de IOD niet duidelijk doet dalen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Drie keer per dag moet één druppel IOPIDINE in het (de) aangedane oog (ogen) worden geïnstilleerd. Aangezien IOPIDINE samen met andere oculaire therapieën tegen glaucoom zal worden gebruikt, moet het interval tussen de instillatie van ieder preparaat ongeveer vijf minuten bedragen om te voorkomen dat de vorige dosis wordt weggespoeld. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend. Indien de druppel IOPIDINE om een of andere reden niet in het oog blijft, dient de patiënt de dosering te herhalen door een nieuwe druppel in het oog te instilleren. De maximaal aanbevolen duur van de therapie is één maand omdat na verloop van tijd het effect verdwijnt (tachyfylassie). Echter, sommige patiënten kunnen baat hebben bij een langere behandeling met IOPIDINE.

Er zijn geen speciale voorzorgen voor toediening aan ouderen.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van IOPIDINE bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oculair gebruik.

Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na instillatie wordt aanbevolen. Dit kan de systemische absorptie van geneesmiddelen die in het oog worden toegediend verminderen en leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- IOPIDINE is gecontra-indiceerd bij patiënten met een anamnese van een ernstige of instabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening, met inbegrip van ernstige ongecontroleerde arteriële hypertensie.
- IOPIDINE is gecontra-indiceerd bij kinderen.
- IOPIDINE is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor één van de bestanddelen van het preparaat of voor systemisch clonidine en bij patiënten die mono-amino-oxidase-remmers, systemische sympathicomimetica of tricyclische antidepressiva gebruiken.

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

Hoewel de lokale toediening van IOPIDINE tijdens klinische studies met glaucoompatiënten, inclusief patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, slechts een minimaal effect had op hartfrequentie of bloeddruk, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een vasovagale aanval, en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een geschiedenis van zulke episodes.

IOPIDINE moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een anamnese van angina, ernstige coronaire insufficiëntie, een recent myocardinfarct, bekend hartfalen, hypertensie, een cardiovasculaire aandoening met inbegrip van apoplexie, een cerebrovasculaire aandoening, het Parkinson-syndroom, chronisch nierfalen, de ziekte van Raynaud of thromboangiitis obliterans.

Bij depressieve patiënten zijn voorzichtigheid en een nauwlettende controle geboden omdat apraclonidine in zeldzame gevallen met depressie is geassocieerd.

Indien bij glaucoom in het eindstadium, direct na toediening van IOPIDINE een vermindering van het gezichtsvermogen optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden.

Zoals bij alle glaucoompatiënten die een maximaal getolereerde medische therapie volgen, moeten patiënten die behandeld worden met IOPIDINE om oogchirurgie uit te stellen frequent follow-up onderzoek krijgen en moet de behandeling gestaakt worden bij een significante stijging van de intraoculaire druk. Het verlies van effect, wat na verloop van tijd bij de meeste patiënten voorkomt, is individueel verschillend met een variabel moment waarop dit begint. Dit dient nauwlettend gecontroleerd te worden. Bij deze patiënten dient ook het gezichtsveld periodiek geëvalueerd te worden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het lokale gebruik van apraclonidine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De systemische absorptie van apraclonidine na lokale toediening is gering en leidt tot plasmaconcentraties lager dan 1,0 ng/ml. Controle van patiënten met verminderde nier- of leverfunctie wordt echter aangeraden. Nauwlettende controle van de cardiovasculaire parameters bij patiënten met verminderde leverfunctie wordt ook aangeraden aangezien de systemische doseringsvorm van clonidine gedeeltelijk gemetaboliseerd wordt in de lever.

Gebruik van IOPIDINE kan leiden tot een oculaire intolerantiereactie die geheel of gedeeltelijk gekenmerkt wordt door de symptomen van oculaire hyperemie, oog pruritus, ongemak in het oog, verhoogde traanproductie, een abnormaal gevoel, oedeem van de oogleden en conjunctivaal oedeem (zie rubriek 4.8). Indien dergelijke oculaire symptomen zich voordoen, moet de behandeling met IOPIDINE worden gestaakt. Preklinische gegevens suggereren bovendien dat sommige patiënten een contactovergevoeligheid kunnen ontwikkelen bij herhaald gebruik van het geneesmiddel. Oculaire intolerantiereacties komen vaker voor bij patiënten die langer dan één maand worden behandeld.

Het staken van de behandeling bij een verhoging van de intraoculaire druk, dient gepaard te gaan met het instellen van een alternatieve therapie of een drukverlagende chirurgische ingreep.

Aangezien apraclonidine een krachtige intraoculaire druk-verlager is, dienen patiënten die een uitzonderlijke verlaging van de intraoculaire druk ontwikkelen nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### IOPIDINE bevat benzalkoniumchloride

Dit middel bevat 0,5 mg en 1 mg benzalkoniumchloride in respectievelijk 5 ml en 10 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

IOPIDINE bevat benzalkoniumchloride als conserveermiddel, dat oogirritatie kan veroorzaken en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt. Contact met zachte contactlenzen moet worden vermeden. Daarom moeten patiënten de contactlenzen verwijderen voor de toediening van IOPIDINE en moeten ze geadviseerd worden om 15 minuten te wachten voordat de contactlenzen opnieuw ingezet worden.

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In het geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

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

IOPIDINE is gecontra-indiceerd bij patiënten die mono-amino-oxidase-remmers, systemische sympathicomimetica of tricyclische antidepressiva gebruiken (zie rubriek 4.3). Het risico op klinisch relevante interacties lijkt gering te zijn, gelet op de plasma niveaus van apraclonidine dat via de oculaire route is gegeven. Er werden geen geneesmiddeleninteracties gemeld bij patiënten die tegelijkertijd andere medicatie kregen voor glaucoom of voor andere oogaandoeningen, of voor een systemische ziekte die aanwezig was tijdens de klinische studies. Alhoewel in de klinische studies met IOPIDINE geen specifieke interacties werden gemeld met lokaal toegediende glaucoomgeneesmiddelen of systemische medicatie, moet rekening gehouden worden met een additief of potentiërend effect van kalmerende middelen voor het centraal zenuwstelsel (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa, anesthetica). Er bestaat een theoretische mogelijkheid dat het gebruik van IOPIDINE in combinatie met lokale sympathicomimetica aanleiding kan geven tot een systemische pressor respons. Daarom moet in het begin de bloeddruk worden gecontroleerd bij patiënten die deze geneesmiddelencombinaties krijgen toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met tricyclische antidepressiva die het metabolisme en de opname van circulerende aminen kunnen beïnvloeden.

Een additief hypotensief effect werd gerapporteerd bij de combinatie van systemisch toegediende clonidine en neuroleptische therapie. Systemisch toegediende clonidine kan de productie van catecholaminen als respons op insuline-geïnduceerde hypoglykemie remmen, en aldus de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren.

Aangezien apraclonidine de pols- en bloeddruk kan verlagen, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen zoals bètablokkers (in het oog en systemisch), antihypertensiva, en hartglycosiden. Bij patiënten die samen met IOPIDINE cardiovasculaire geneesmiddelen gebruiken,

dient de pols- en bloeddruk frequent gecontroleerd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van clonidine en andere vergelijkbare farmacologische agentia.

Wanneer meer dan één lokaal oftalmisch geneesmiddel gebruikt wordt, moet er minimaal 5 minuten tijd zitten tussen iedere toediening. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal studies over IOPIDINE bij zwangere vrouwen beschikbaar. IOPIDINE wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

In dierproeven werden geen teratogene effecten waargenomen bij ratten en konijnen. Embryotoxiciteit werd waargenomen wanneer zwangere konijnen oraal doses apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/dag) kregen toegediend die maternaal toxisch waren, en werden toegediend gedurende de gehele periode van organogenese bij blootstellingen van (mg/kg/dag) > 60 maal het aanbevolen doseringsregime voor IOPIDINE gebaseerd op een persoon van 50 kg.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of lokaal toegediende apraclonidine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. De borstvoeding dient gestaakt te worden tijdens behandeling met IOPIDINE.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van lokaal in het oog toegediend IOPIDINE op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen te evalueren. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten na orale toediening van apraclonidine.

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

IOPIDINE heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Geneesmiddelen van de clonidine-groep kunnen duizeligheid of slaperigheid veroorzaken. Patiënten die hiervan last hebben, wordt afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen. Voertuigbestuurders en machineoperatoren dienen attent te worden gemaakt op de risico's gerelateerd aan het gebruik van dit geneesmiddel.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

Bij klinische studies met IOPIDINE waren de meest gerapporteerde bijwerkingen oculaire hyperemie, oog pruritus en conjunctivitis. Deze deden zich voor bij ongeveer 12% tot 23% van de patiënten.

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Stelsel / Orgaan klasse	MedDRA voorkeursterm (v. 19.0)
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak</i> : rhinitis
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i> : overgevoeligheid
Psychische aandoeningen	<i>Soms</i> : depressie, zenuwachtigheid, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : hoofdpijn, dysgeusie <i>Soms</i> : duizeligheid, abnormale coördinatie,

	somnolentie, paresthesie
Oogaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> conjunctivitis, oog pruritus, oculaire hyperemie <i>Vaak:</i> ooglidooedeem, droog oog, conjunctivale follikels, vreemd lichaamgevoel in ogen, schilferige ooglidrand, traanproductie verhoogd, ongemak in het oog <i>Soms:</i> mydriasis, keratitis, keratopathie, gezichtsvermogen afgenomen, scherpzien gereduceerd, fotofobie, gezichtsvermogen wazig, cornea-erosie, cornea-infiltraten, blefarospasme, blefaritis, ooglidptose, erytheem van het ooglid, oogpijn, oogedeem, ooglidaandoening, ooglidschilfers, ooglidretractie, conjunctiva vaataandoening, conjunctivaal oedeem, oogafscheiding, oogirritatie
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> borstkaspijn, oedeem perifeer, aritmie
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i> vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> nasale droogheid <i>Soms:</i> astma, dyspnoea, rhinorroe, parosmie, keelirritatie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> droge mond <i>Soms:</i> nausea, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> dermatitis <i>Soms:</i> contactdermatitis, gezichtsoedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i> myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> asthenia <i>Soms:</i> malaise, vermoeidheid, prikkelbaarheid
Onderzoeken	<i>Soms:</i> hoornvlieskleuring

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

Gebruik van IOPIDINE kan leiden tot oculaire intolerantiereacties (zie rubriek 4.4). Gemiddeld verschenen deze reacties na 44 dagen (variërend van 1 tot 127 dagen).

Tijdens klinische studies bedroeg het totale aantal patiënten dat stopte omwille van IOPIDINE, 15%. De vaakst voorkomende effecten die leidden tot het staken waren (gerangschikt naar afnemende frequentie): oculaire hyperemie, oog pruritus, traanproductie verhoogd, ongemak in het oog, ooglidooedeem, droge mond en abnormaal gevoel in het oog.

Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van bradycardie als gevolg van de alfa-2 adrenerge agonistische werking van aproclonidine. Alhoewel er uit klinische studies geen gevallen van aan IOPIDINE gerelateerde bradycardie gerapporteerd zijn, zijn er een aantal gevallen bekend vanuit postmarketing surveillance.

### **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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

IOPIDINE kan met lauwwarm water of een steriele zoutoplossing uit de ogen worden gespoeld.

Er werd gerapporteerd dat accidentele of intentionele ingestie van orale clonidine hypotensie, voorbijgaande hypertensie, asthenie, braken, geprikkeldheid, vermindering of afwezigheid van reflexen, lethargie, slaperigheid, sedatie of coma, bleekheid, hypothermie, bradycardie, geleidingsstoornissen, aritmie, droogheid van de mond, miosis, apneu, respiratoire depressie, hypoventilatie en insulten veroorzaakt. Orale overdosis wordt behandeld met een ondersteunende en symptomatische therapie; de luchtwegen dienen opgehouden te worden. Het nut van hemodialyse is beperkt aangezien maximaal 5% van het circulerende geneesmiddel wordt verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ophthalmologica; antiglaucoompreparaten en miotica, ATC code: S01E A03.

Apraclonidine is een relatief selectieve alfa-2 adrenerge agonist zonder duidelijke membraan-stabiliserende (lokaal anesthetische) activiteit. Bij instillatie in het oog vermindert apraclonidine de intraoculaire druk. Oculair toegediende apraclonidine heeft een minimaal effect op cardiovasculaire parameters. Studies op mensen waarbij fluorofotometrie werd toegepast, suggereren dat het mechanisme van de oculaire hypotensieve werking van apraclonidine is toe te schrijven aan een vermindering van de vorming van kamerwater. De werking van IOPIDINE treedt doorgaans binnen het uur in en de maximale vermindering van de intraoculaire druk doet zich meestal voor drie tot vijf uur na de toediening van een eenmalige dosis.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na lokale oculaire toediening aan Witte Nieuw Zeelandkonijnen bereikte apraclonidine maximale concentraties na twee uur in het kamerwater, de iris, het corpus ciliare en de lens. De cornea vertoonde de grootste concentratie en bereikte het snelst de maximale concentratie (na 20 minuten). De distributie van apraclonidine in de weefsels, van hoogste naar laagste concentratie, uitgedrukt in microgram-equivalenten per gram weefsel, was als volgt: cornea, iris/corpus ciliare, kamerwater, lens en glasvocht. De eliminatie-halfwaardetijd van apraclonidine uit het kamerwater werd op ongeveer twee uur bepaald.

De plasmaconcentratie van apraclonidine na bilaterale, lokale oculaire toediening van IOPIDINE drie maal per dag aan normale gezonde vrijwilligers bedroeg minder dan 1,0 ng/ml. Een steady state concentratie werd na vijf dagen bereikt. De halfwaardetijd van het geneesmiddel werd berekend op acht uur.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Intraveneuze en lokale oculaire toediening van apraclonidine bij katten en apen resulteerde in een verminderde doorbloeding van het voorste oogsegment, terwijl de bloedtoevoer naar het achterste segment, nl. retina, choroidea of uiteinde van de gezichtszenuw, niet veranderde. De chronische behandeling van primaten met apraclonidinehydrochloride 15 mg/ml oculair, drie maal per dag, gedurende één jaar, had geen morfologische effecten die op vasoconstrictie van het voorste of achterste segment van het oog wezen tot gevolg. Alhoewel er bij mensen geen studies naar de oculaire

doorbloeding werden verricht, bieden de dierstudies een basis voor het veilige gebruik van dit geneesmiddel bij de behandeling van chronisch glaucoom.

#### *Acute toxiciteit*

De orale LD<sub>50</sub> varieerde van 5 mg/kg (muizen) tot 64 mg/kg (ratten); er werden geen letaliteiten vastgesteld bij primaten bij 55 mg/kg.

#### *Subchronische en chronische toxiciteit*

##### Orale toediening

Ratten en muizen kregen dagelijkse orale doses toegediend tot respectievelijk 1,2 mg/kg en 2 mg/kg, gedurende een periode van 13 weken. Mortaliteiten kwamen voor van 1,2 mg/kg/dag tot 1,6 mg/kg/dag. Een verstoorde defecatie, opgezette buik en corneale troebeling werden waargenomen.

##### Lokale toediening

De lokale toediening in het oog van apraclonidinehydrochloride-oplossingen (2 druppels geïnstilleerd met een interval van 30 minuten in één oog gedurende 6 uur) leidde tot een dosis-afhankelijke conjunctivale en corneale irritatie bij het konijn vanaf 5 mg/ml.

Konijnen tolereerden een oplossing van 15 mg/ml (2 druppels t.i.d.) gedurende een periode van één maand zonder tekenen van systemische toxiciteit. Niettemin werden conjunctivale irritatie en sporadisch minimale corneale troebeling waargenomen.

Er werden geen geneesmiddel-gerelateerde oftalmische of systemische bevindingen waargenomen bij toediening van apraclonidinehydrochloride-oplossingen van 5, 10 en 15 mg/ml aan apen bij lokale toediening t.i.d. in het oog gedurende één jaar.

#### *Lokale tolerantie*

Bepaling van het sensibilisatiepotentieel bij de cavia toonde aan dat apraclonidinehydrochloride gematigd sensibiliserend was.

#### *Mutageen en tumorverwekkend vermogen*

Mutageniciteitstesten met apraclonidinehydrochloride volgens verschillende standaardsystemen gaven allen negatieve resultaten. Niettemin werden oculaire (keratitis) en renale effecten gerapporteerd gedurende deze studies met betrekking tot het tumorverwekkend vermogen.

#### *Toxiciteit op de voortplanting*

Alhoewel studies op ratten en konijnen niet wezen op enige teratogene werking, werd een lichte foetale toxiciteit waargenomen bij 60 maal de therapeutische dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride  
Natriumacetaat (trihydraat)  
Natriumchloride  
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (om de pH in te stellen)  
Gezuiverd water.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

4 weken na eerste opening.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Het flesje in de kartonnen buitenverpakking bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml en/of 10 ml witte LDPE DROPTAINER doseerflesjes met een natuurlijke LDPE doseerdop en witte polypropyleen sluiting.

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**

Essential Pharma Limited,  
Vision Exchange Building  
Triq it-Territorjals, Zone 1,  
Central Business District,  
Birkirkara, CBD 1070,  
Malta

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE170125

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1994

Datum van laatste verlenging: 29 februari 2012

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

Goedkeuring: 01/2023