

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Androcur 10 mg tabletten

2 KWANTITATIEVE EN KWALITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg cyproteronacetaat.

Hulpstof met bekend effect: 59 mg lactose (als monohydraat) per tablet (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Androcur tabletten zijn witte tot matig geelachtige tabletten waarop aan één zijde de letters “BW” gegraveerd zijn in een regelmatige zeshoek en voorzien van een breukgleuf aan de andere zijde. De breukgleuf is enkel bedoeld om na het breken van de tablet de inname te vergemakkelijken en dus niet om de dosis te verdelen in twee.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Middelmatig ernstige androgeniseringsverschijnselen bij de vrouw, zoals:

middelmatig ernstig hirsutisme
middelmatig ernstige androgenetische alopecie
zware en middelmatige vormen van acne en seborroe.

Voor hirsutisme, androgenetische alopecie, vormen van acne en seborroe is cyproteronacetaat 10 mg geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten (bv. 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol) of met andere behandelingsopties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Innameschema

Alvorens de behandeling te beginnen moet zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten.

Wanneer gelijktijdig toedienen van ethinylestradiol is aangewezen teneinde de noodzakelijke bescherming tegen conceptie te bereiken en onregelmatige bloedingen te vermijden, worden de tabletten Androcur 10 mg samen gegeven met bv. de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol die daarvoor in aanmerking komt.

De dosering moet aan de aard en de ernst van de symptomen aangepast worden. Voor acne en

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

seborroe volstaat de dagelijkse dosis van 1 tablet Androcur 10 mg, volgens het hierna volgend schema ingenomen. De behandeling van lichte of matige vormen van hirsutisme eist gewoonlijk 1 à 2 tabletten Androcur 10 mg per dag, volgens hetzelfde schema.

Begin van innemen

Het innemen van beide preparaten moet beginnen op de 1ste cyclusdag (1ste dag van de bloeding = 1ste cyclusdag).

Dagelijks wordt 1 tablet Androcur 10 mg ingenomen van de 1ste tot de 15de dag van een behandelingscyclus met bv. de combinatie van 2 mg cyproteronacetaat (CA) + 0,035 mg ethinylestradiol (EE).

De eerste tablet Androcur 10 mg wordt genomen uit het vakje met de dag van de week die overeenstemt met het begin van innemen (b.v. "Ma" voor maandag), en zonder kauwen met wat vloeistof ingeslikt. Het ogenblik van het innemen heeft geen belang, maar men moet zich aan het gekozen ogenblik houden, best na het ontbijt of na de avondmaaltijd.

Men neemt dus 1 tablet per dag, in de richting van de pijltjes tot de 15 tabletten Androcur 10 mg opgebruikt zijn. Wanneer 6 dagen later ook de kalenderverpakking met de tabletten van bv. de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol opgebruikt is (dus na 21 dagen behandeling), volgt een innamepauze van 7 dagen, waarin een bloeding optreedt.

Na de pauze van 7 dagen gaat men verder met het innemen uit de volgende kalenderverpakkingen Androcur 10 mg en bv. de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol ongeacht of de bloeding reeds is opgehouden of nog aanhoudt.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de androgeniseringsverschijnselen en hun respons op de ingestelde behandeling.

De meeste gevallen van acne en seborroe reageren gunstig na 3 à 6 behandelingscyclussen. Wanneer een behandelingsresultaat is ingetreden, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt, bv. de associatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol alleen.

Bij hirsutisme worden de eerste resultaten pas na 6 maanden verkregen en mag het resultaat pas na 12 à 18 maanden behandeling als volledig beschouwd worden.

Het resultaat bij de behandeling van androgenetische alopecia treedt minder snel op als bij acne en seborroe.

Bij het uitblijven van de onttrekkingsbloeding

Wanneer bij uitzondering geen bloeding is opgetreden, mag men de behandeling niet voortzetten en moet men een eventuele zwangerschap uitsluiten alvorens de behandeling te hernemen.

Vergeeten tabletten

Wanneer men de anticonceptiepil met vb. de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol op het gebruikelijke tijdstip vergeten is in te nemen, moet men dit alsnog doen binnen de 12 uur na dit tijdstip. Als deze pil meer dan 12 uur te laat is ingenomen, kan de anticonceptieve

werkzaamheid in deze cyclus verminderd zijn. In dit geval moeten de speciale aanwijzingen betreffende de anticonceptieve werkzaamheid en het advies hierover uit de publieksbijsluiters van de betrokken anticonceptiepil geraadpleegd worden. Indien er na het vergeten van de anticonceptiepil(len) geen bloeding optreedt in de eerstvolgende tabletvrije periode, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de tablet-inname wordt hervat.

Als er Androcurtabletten worden vergeten, kan dit de therapeutische werkzaamheid verminderen en leiden tot tussentijds bloedverlies. De vergeten Androcurtabletten moeten worden overgeslagen (er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om de vergeten tablet in te halen) en de tablet-inname moet op het normale tijdstip worden voortgezet samen met de anticonceptiepil.

Bijkomende informatie voor speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Androcur is enkel geïndiceerd voor het gebruik bij vrouwelijke patiënten na het aflopen van de puberteit. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de noodzaak van een dosisaanpassing.

Geriatrische patiënten

Androcur 10 mg is alleen geïndiceerd bij vrouwen in de fertile leeftijd.

Patiënten met een verminderde leverfunctie.

Androcur 10 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een verminderde leverfunctie (en dit zo lang als dat de waarden niet tot op hun normaal niveau teruggekeerd zijn).

Patiënten met een verminderde nierwerking.

Er zijn geen gegevens bekend die wijzen op het noodzakelijk aanpassen van de dosis bij patiënten met een verminderde nierwerking.

4.3 Contra-indicaties

- Androcur 10 mg mag niet gebruikt worden bij patiënten met meningioma of bij patiënten die dit ooit hebben gehad.
- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Leveraandoeningen
- Dubin-Johnsonsyndroom, Rotorsyndroom
- (Voorgeschiedenis van) icterus of aanhoudende pruritus tijdens een voorafgaande zwangerschap (in het kader van een zwangerschapscholestase)
- Herpes gestationis in de anamnese
- Vroegere of bestaande levertumoren
- Slopende ziekten (vb anorexia nervosa, cachexie)
- Ernstige chronische depressies
- Vroegere of bestaande trombo-embolische processen
- Ernstige diabetes met vaatveranderingen
- Sikkelcelanemie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Er dient speciale aandacht gegeven te worden aan de contra-indicaties die vermeld zijn op de productinformatie van de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol, dat gebruikt wordt samen met Androcur 10 mg

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor het begin van innemen moet een grondig gynaecologisch onderzoek plaatsvinden, waarbij vooral

een zwangerschap met zekerheid moet uitgesloten worden.

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij doses van 25 mg en hoger. Het risico op meningeoom neemt toe met toenemende cumulatieve doses van cyproteronacetaat (zie rubriek 5.1). Hoge cumulatieve doses kunnen worden bereikt na langdurig gebruik (meerdere jaren) of een kortere duur bij hoge dagelijkse doses. Patiënten moeten worden gecontroleerd op meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt die met Androcur wordt behandeld, een meningeoom wordt vastgesteld, moet de behandeling met Androcur en andere cyproteronacetaat- bevattende producten definitief worden gestopt (zie rubriek 4.3).

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeoom kan afnemen na het stoppen van de behandeling met cyproteronacetaat.

Lever

Tijdens de behandeling moet de leverfunctie, en dan vooral de transaminasen, regelmatig gecontroleerd worden. Leverfunctietests moeten uitgevoerd worden vóór de behandeling, op regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling en bij alle symptomen of tekenen die wijzen op hepatotoxiciteit. Als hepatotoxiciteit bevestigd wordt, moet de behandeling met Androcur stopgezet worden.

Men heeft na aanwending van geslachtssteroïden, waartoe ook het actief bestanddeel van Androcur 10 mg behoort, goedaardige levergezwollen en kwaadaardige carcinoma's waargenomen, die tot levensgevaarlijke intra-abdominale bloedingen hebben geleid. Wanneer sterke bovenbuikklachten, een leververgroting of tekenen van een intra-abdominale bloeding optreden, zal bij de differentiële diagnostische overwegingen een levertumor betrokken worden.

Diabetes

Een strikte medische opvolging is nodig bij patiënten die lijden aan diabetes. Bij diabetici moet de koolhydratenstofwisseling zorgvuldig worden opgevolgd omdat de behoefte aan orale antidiabetica of insuline kan wijzigen tijdens de behandeling met Androcur (zie rubriek 4.3).

Combinatiebehandeling

Indien er een lichte onverwachte bloeding optreedt tijdens de drie weken innemen van de combinatiebehandeling, moet men de inname niet onderbreken; bij een sterkere bloeding dient men een bijzonder onderzoek te overwegen om de oorzaak op te sporen.

Met het oog op het noodzakelijk aanvullend toedienen van een contraceptiemiddel, zoals de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol, moeten alle informatiegegevens over dat product in acht genomen worden.

Andere toestanden

Androcur 10 mg bevat 59 mg lactose (als monohydraat) per tablet. Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn nog geen klinische interactiestudies uitgevoerd. Androcur wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4. Hierdoor wordt verwacht dat ketoconazole, clomitrazone, ritonavir en andere sterke inhibitoren van het CYP3A4 het metabolisme van cyproteronacetaat inhiberen.

Anderzijds kunnen geneesmiddelen die het CYP3A4 induceren zoals vb. rifampicine, fenytoïne en producten die het kruidengeneesmiddel Sint-Janskruid bevatten, de spiegels aan cyproteronacetaat verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gegevens over het gebruik van cyproteronacetaat bij zwangere vrouwen is beperkt. Onderzoekingen bij dieren hebben getoond dat cyproteronacetaat bij mannelijke foetussen tot feminisatieverschijnselen kan leiden. Of deze bevindingen bij de mens kunnen overgedragen worden is niet bekend. Bij innemen van Androcur 10 mg tijdens de differentiatiefase van de hormoongevoelige geslachtsorganen (ongeveer 45 à 90 dagen na de conceptie) moet evenwel de mogelijkheid van een feminisatie van mannelijke foetussen in aanmerking genomen worden. Zie ook rubriek 5.3.

Androcur 10 mg is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Wanneer de menstruatie uitblijft, moet men zwangerschap uitsluiten alvorens het toedienen verder te zetten.

Borstvoeding

Nadelige werkingen voor mannelijke zuigelingen zijn weliswaar uiterst onwaarschijnlijk maar kunnen niet met zekerheid worden uitgesloten.

Uit een studie met 6 vrouwen die elk één enkele dosis toegediend kregen van 50 mg cyproteronacetaat bleek dat 0,2% van de dosis geëxcreteerd werd in de moedermelk.

Androcur 10 mg is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd die het effect bestuderen van de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen (ADRs) bij patiënten die behandeld werden met Androcur 10 waren spotting, gewichtstoename en depressieve stemmingen.

De meest ernstige bijwerkingen bij patiënten die Androcur 10 mg toegediend kregen waren goedaardige en kwaadaardige levertumoren die kunnen leiden tot intra-abdominale bloedingen.

De gerapporteerde bijwerkingen van Androcur 10 mg zijn opgenomen in de onderstaande tabel op basis van post-marketing gegevens en opgebouwde ervaring met Androcur.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- niet bekend (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

Stelsel/orgaanklasse volgens MedDRA	Zelden	niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten)		Goedaardige en kwaadaardige levertumoren *

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

en poliepen)		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename, gewichtsafname, verhoging bloedsuikerspiegel bij diabetici
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie, geelzucht, hepatitis
Psychische stoornissen		Depressieve stemmingen, afgenomen libido, toegenomen libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Meningeoom	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Intra-abdominale bloedingen *
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Pijnlijke borsten, geïnhibeerde eisprong, spotting *

* voor bijkomende informatie: zie rubriek 4.4

De meest recente MedDRA terminologie is aangewend om een bijwerking te rapporteren. Synoniemen of verwante condities zijn niet vermeld, maar moeten tevens in acht genomen worden.

De ovulatie wordt geïnhibeerd door de combinatiebehandeling, hierdoor ontstaat onvruchtbaarheid.

Met het oog op het noodzakelijk bijkomend gebruik van de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol dient er extra aandacht besteed te worden aan de bijwerkingen die beschreven zijn op de product informatie van dit product.

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat (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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies uitgevoerd na inname van één enkelvoudige toediening hebben aangetoond dat cyproteronacetaat, het actief bestanddeel van Androcur, kan geclassificeerd worden als vrijwel niet toxisch. Er is eveneens geen risico te verwachten op acute intoxicatie na accidentele inname van één of meerdere dosissen vereist voor de behandeling.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiandrogeen, cyproteron; ATC-code: G03HA01.

Androcur is een antiandrogeen werkzaam hormoonpreparaat.

Androgeen-afhankelijke aandoeningen zoals pathologische haargroei bij hirsutisme, androgene alopecia en verhoogde talgklierfunctie bij acne en seborroe, worden gunstig beïnvloed door middel van competitieve blokkade van androgenen in de doelorganen. De afname van androgeen concentratie die voortvloeit uit de antigonadotrope eigenschappen van cyproteronacetaat heeft een aanvullend therapeutisch effect. Deze veranderingen zijn reversibel na staken van de behandeling. Gedurende de combinatietherapie met combinatie van 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol wordt de ovariumfunctie geremd.

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen cyproteronacetaat en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (CNAM) en bestond uit een populatie van 253.777 vrouwen die tabletten van 50 - 100 mg cyproteronacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan een hoge dosis cyproteronacetaat (cumulatieve dosis ≥ 3 g) en vrouwen die in lichte mate werden blootgesteld aan cyproteronacetaat (cumulatieve dosis < 3 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie aangetoond.

Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (per 100.000 patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van blootstelling (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 tot 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 tot 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
meer dan 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Gecorrigeerd op basis van leeftijd en oestrogeengebruik

Een cumulatieve dosis van 12 g kan bijvoorbeeld overeenkomen met één jaar behandeling met 50 mg/dag gedurende 20 dagen per maand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt cyproteronacetaat binnen een breed doseerbereik volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is bijna compleet (88% van de dosis).

Distributie

Bij dagelijks herhaald toedienen komt een stabiel gehalte actief bestanddeel tot stand dat niet te sterk door de enkelvoudige dosis wordt beïnvloed. Cyproteronacetaat wordt hoofdzakelijk onder de vorm van metabolieten uitgescheiden, voor 30% van de toegediende dosis langs de nieren en voor 70%

biliair met een halfwaardetijd van 2 à 3 dagen. Na toedienen per os is cyproteronacetaat volledig biologisch beschikbaar.

De opname van 10 mg cyproteronacetaat levert na ongeveer 1½ uur een maximale serumspiegel van ongeveer 75 ng/ml. Daarna neemt de serumspiegel in twee fasen af met halfwaardetijden van respectievelijk 0,8 uur en 2,3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum werd bepaald op 3,6 ml/min/kg.

Cyproteronacetaat is bijna uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5 – 4% van de totale geneesmiddelenpiegels zijn niet gebonden. Door het niet-specifieke karakter van de proteïnebinding, wordt de farmacokinetiek van cyproteronacetaat niet beïnvloed door veranderingen in SHBG (geslachtshormoon binding globulin) spiegels.

Biotransformatie

Cyproteronacetaat wordt op verschillende manieren gemetaboliseerd, inclusief hydroxylaties en conjugaties. De belangrijkste metaboliet in het menselijk plasma is het 15β-hydroxyderivaat.

Eliminatie

Een gedeelte van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de galvloeistof. Het grootste deel van de dosis wordt onder de vorm van metabolieten uitgescheiden in de urinaire/biliaire verhouding 3:7. Men heeft vastgesteld dat de renale en biliaire excretie plaatsvindt met een halfwaardetijd van 1,9 dagen. Metabolieten in plasma werden met een vergelijkbare snelheid (halfwaardetijd van 1,7 dagen) verwijderd.

Steady state condities

Als gevolg van de lange eliminatiehalfwaardetijd in plasma (serum) en de herhaalde, dagelijkse inname, kan een accumulatie van cyproteronacetaat met een factor 2-2,5 in het serum worden verwacht gedurende een behandelingscyclus.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Bij zeer hoge doseringen traden hormonale effecten op in de bijniere van ratten en honden.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Toediening van cyproteronacetaat aan drachtige ratten en konijnen is geassocieerd met feminisatie van de mannelijke foetussen. Behandeling van muizen embryo's met hoge doses cyproteronacetaat tijdens pre-implantatie en embryogenese is geassocieerd met toename van gespleten gehemelte, afwijkingen van het urinekanaal en cystische verwijding van het ademhalingskanaal. In ratten en konijnen werden deze effecten niet gevonden. Bij (bijna) voldragen ratten en muizen kan de behandeling met cyproteronacetaat permanent de neuro-endocrine en additionele functie van de geslachtsorganen aantasten.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Cyproteronacetaat veroorzaakte DNA-adducten en verhoging van DNA-herstelactiviteit in levercellen van blootgestelde ratten en apen en in vers geïsoleerde humane hepatocyten, bij voor de mens relevante doseringen. Toediening van cyproteronacetaat aan de rat verhoogde het voorkomen van focale, mogelijk preneoplastische leverbeschadigingen, waarbij in vrouwelijke ratten invloed op de enzymactiviteit werd gezien.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, maïszetmeel, polyvidon 25.000 (E 1201), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat (E 470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

De uiterste gebruiksdatum is de laatste dag van de maand aangegeven op de verpakking na EXP.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten voor oraal gebruik.

PVC/Alu-blisterverpakkingen met 15 tabletten:

1 x 15 tabletten

3 x 15 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Ierland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE133804

Luxemburg: 1987010011 (0006049 : 3*15 tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 1986

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Datum van laatste verlenging: 28 januari 2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 10/2024