

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diclofenac Sandoz 20 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram gel bevat 23,2 mg diclofenac diethylamine (overeenkomend met 20 mg natriumdiclofenac).

Hulpstof(fen) met bekend effect: 0,2 mg butylhydroxytolueen in 1 gram gel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Viskeuze witte gel met kenmerkende geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Voor het verlichten van pijn, ontsteking en zwelling:

- weke delen letsels: om de posttraumatische ontsteking van de pezen, ligamenten, spieren en gewrichten te verlichten, bijv. in geval van verstuikingen, verrekkingen en kneuzingen, rugpijn (sportblessures);
- gelokaliseerde vormen van weke delen reuma, bijv. tendinitis, tenniselleboog, bursitis, schouder-handsyndroom en peri-artropathie.

Volwassenen (18 jaar en ouder)

- de behandeling van lichte artritis in de gewrichten van knieën en vingers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Diclofenac Sandoz wordt 2 keer per dag gebruikt (bij voorkeur 's ochtends en 's avonds) en biedt langdurige pijnverlichting tot 12 uur lang.

Afhankelijk van de grootte van het getroffen gebied dat moet worden behandeld, is een hoeveelheid ter grootte van een kers tot walnoot vereist, wat overeenkomt met 2-4 g gel (46,4-92,8 mg diclofenac diethylaminezout), wat overeenkomt met 40-80 mg natriumdiclofenac. Dit is voldoende voor de behandeling van een gebied van 400-800 cm².

Oudere patiënten (65 jaar en ouder)

De gebruikelijke dosis voor volwassenen kan worden gebruikt voor de behandeling van ouderen. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel dienen oudere mensen zorgvuldig te worden gevolgd.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

De gebruiksduur is afhankelijk van de symptomen, de onderliggende ziekte en de bereikte klinische respons.

- Voor de behandeling van letsel aan spieren, pezen en bindweefsel: zonder medisch advies kan het geneesmiddel worden gebruikt tot 14 dagen bij volwassenen.
- Voor de behandeling van artritis (alleen voor volwassenen van 18 jaar en ouder): zonder medisch advies kan de bereiding worden gebruikt tot 21 dagen.
- Als de symptomen niet verbeteren of verergeren na 7 dagen behandeling, dient een arts te worden geraadpleegd.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar voor kinderen en adolescenten jonger dan 14 jaar (zie ook rubriek 4.3).

Als dit geneesmiddel vereist is gedurende meer dan 7 dagen bij adolescenten in de leeftijd van 14 jaar en ouder voor pijnverlichting of als de symptomen verergeren, wordt de patiënt/ouders aangeraden een arts te raadplegen.

Wijze van toediening

Cutaan gebruik.

De gel wordt in een dunne laag op de getroffen lichaamsdelen aangebracht en zachtjes in de huid gemasseerd.

Daarna moeten de handen worden afgeveegd met een papieren handdoek en vervolgens gewassen, tenzij de handen het te behandelen gebied zijn.

Het middel mag niet in contact komt met de ogen of de mond.

Als er per ongeluk te veel gel is aangebracht, moet de overtollige gel worden afgeveegd met een papieren handdoek.

De papieren handdoek moet bij het huishoudelijk afval worden gedaan om te voorkomen dat ongebruikt product in het aquatisch milieu terecht komt.

Voor het aanbrengen van een verband (zie ook rubriek 4.4), moet de gel eerst drogen op de huid gedurende enkele minuten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties, zoals astma, urticaria, angio-oedeem of acute rhinitis als reactie op acetylsalicylzuur of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)
- Bij open wonden, ontstekingen of infecties van de huid en op eczeem of slijmvliezen
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Bij kinderen en adolescenten onder de 14 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op systemische bijwerkingen (die gepaard gaan met de systemische formuleringen van diclofenac), indien de bereiding wordt gebruikt in hogere doses en gedurende een langere periode dan aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Diclofenac Sandoz mag enkel worden aangebracht op intacte, ziekte- en wondvrije huid. De ogen en slijmvliezen mogen niet in contact komen met het geneesmiddel en het mag niet oraal worden ingenomen (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Als huiduitslag optreedt gedurende de behandeling met Diclofenac Sandoz, moet de behandeling worden stopgezet.

Tijdens de behandeling kan overgevoeligheid voor licht voorkomen met het optreden van huidreacties na blootstelling aan zonlicht.

Diclofenac Sandoz kan worden gebruikt met niet-afsluitende verbanden maar niet met een luchtdicht afsluitend verband.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om voorzichtig te zijn bij roken of in de buurt van open vuur vanwege het risico op ernstige brandwonden. Diclofenac Sandoz bevat paraffine, wat mogelijk brandbaar is als het zich ophoopt op stof (kleding, beddengoed, verbanden, enz.). Het wassen van kleding en beddengoed kan de productophoping verminderen, maar niet volledig verwijderen.

Diclofenac Sandoz bevat butylhydroxytolueen, dat plaatselijk huidreacties kan veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien de systemische absorptie van diclofenac zeer laag is bij topische toepassing, is de kans op interactie laag bij gebruik zoals bedoeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De systemische concentratie van diclofenac is lager na topische toediening, in vergelijking met orale formuleringen. Naar aanleiding van de ervaring van behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) met systemische opname, wordt het volgende aanbevolen:

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken wijzen op een toegenomen risico op een miskraam, cardiale misvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen.

Er zijn geen klinische gegevens op basis van het gebruik van Diclofenac Sandoz tijdens de zwangerschap. Hoewel de systemische blootstelling lager is dan bij orale toediening, is niet bekend of de systemische blootstelling aan Diclofenac Sandoz die wordt bereikt na topische toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus. Diclofenac Sandoz mag niet worden gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij daar een duidelijke noodzaak voor is. Indien

het toch wordt gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden.

Het risico van foetale nierfunctiestoornis met daaropvolgende oligohydramnion werd waargenomen wanneer NSAID's (inclusief diclofenac) werden gebruikt vanaf de 20e week van de zwangerschap.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers *de foetus* blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (met voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierfunctiestoornis, die kan uitmonden in nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven);

de moeder en het pasgeboren kind, aan het einde van de zwangerschap aan:

- mogelijke verlenging van de bleedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van de baarmoedercontracties wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Bijgevolg is Diclofenac Sandoz gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Diclofenac wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Echter, bij therapeutische doses van Diclofenac Sandoz worden geen effecten op de met moedermelk gevoede zuigeling verwacht. Wegens het ontbreken van gecontroleerde studies bij vrouwen die borstvoeding geven, mag het geneesmiddel bij vrouwen die borstvoeding geven uitsluitend worden gebruikt op advies van een arts. Onder deze omstandigheden mag diclofenacgel niet worden aangebracht op de borsten van moeders die borstvoeding geven, noch elders op grote huidoppervlakken of gedurende een langere tijd (zie rubriek 4.4).

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

Topisch gebruik van diclofenac heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden:	Pustuleuze uitslag
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid (inclusief urticaria), angio-oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Astma
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Dermatitis (inclusief contactdermatitis), huiduitslag, erytheem, eczeem, pruritus
Zelden:	Bulleuze dermatitis
Zeer zelden:	Fotosensitiviteitsreactie

De mogelijkheid op systemische bijwerkingen (bijv. renale, hepatische of gastro-intestinale bijwerkingen, systemische overgevoeligheidsreacties) kan niet worden uitgesloten wanneer dit geneesmiddel wordt aangebracht op grote delen van de huid of gedurende langere tijd.

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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Vanwege de lage systemische absorptie van topische diclofenac is overdosering onwaarschijnlijk. Als de geadviseerde dosering aanzienlijk is overschreden, moet de gel worden verwijderd van de huid met een papieren handdoek. De papieren handdoek moet bij het huishoudelijk afval worden gedaan om te voorkomen dat ongebruikt product in het aquatisch milieu terecht komt.

Bijwerkingen vergelijkbaar met die waargenomen na een overdosering van systemische diclofenac kunnen optreden als diclofenacgel per ongeluk wordt ingeslikt (1 tube van 50 g bevat het werkzaam bestanddeel equivalent aan 1.000 mg natriumdiclofenac).

In het geval van accidentele inname die leidt tot significante systemische bijwerkingen, dienen de algemene therapeutische maatregelen die gewoonlijk worden toegepast bij de behandeling van vergiftiging met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, te worden toegepast. Een maagspoeling en het gebruik van actieve kool moet worden overwogen, met name binnen korte tijd na inname.

Een specifiek tegengif is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: topische middelen voor gewrichts- en spierpijn; anti-inflammatoire bereidingen, niet-steroiden voor topisch gebruik
ATC code: M02AA15

Werkingsmechanisme

Diclofenac is een niet-steroidaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID), met uitgesproken analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen. Het primaire mechanisme van therapeutische werking van diclofenac is prostaglandinesynthetaseremming door cyclo-oxygenase-2 (COX-2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diclofenac gel is bedoeld voor topisch gebruik en heeft anti-inflammatoire en pijnstillende eigenschappen. In geval van ontsteking en pijn van traumatische of reumatische oorsprong, verlicht diclofenacgel de pijn en zwelling, verbetert het de mobiliteit van de patiënt en verkort het de tijd die nodig is om de normale dagelijkse activiteiten te hernemen.

Op basis van de resultaten van een studie naar enkelverstuiking (VOPO-P-307) verlichtte 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel de pijn binnen korte termijn en effectief: volgens de beoordeling door patiënten die werden behandeld met diclofenacgel werd de pijn die gepaard ging met beweging

2 dagen na het opstarten van de behandeling verminderd met 32 mm op de 100 mm Visueel Analoge Schaal (VAS), in vergelijking met 18 mm bij patiënten die de behandeling met placebo kregen ($p < 0,0001$).

Het primaire eindpunt, d.w.z. VAS op dag 4, verminderde met 49 mm op de 100 mm Visueel Analoge Schaal gebaseerd op de beoordeling van patiënten behandeld met 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel, vergeleken met de 25 mm afname waargenomen bij patiënten die werden behandeld met placebo. De diclofenacgel toonde een statistisch significant verschil aan in effectiviteit, vergeleken met placebo ($p < 0,0001$).

De 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel bleek ook werkzaam te zijn bij de behandeling van zwelling: zeven dagen na het opstarten van de behandeling was het mediane verschil tussen de omtrek van de gekwetste en contralaterale enkel 0,3 cm in geval van de behandeling met 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel en 0,9 cm na behandeling met placebo ($p < 0,0001$).

Aanvullend bewijs ter ondersteuning van de werkzaamheid van 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel is dat de mediane tijd, nodig om de pijn tijdens het bewegen met 50% te verminderen, 4 dagen was bij behandeling met diclofenacgel en 8 dagen bij placebo ($p < 0,0001$). Wat betreft de pijn tijdens het bewegen, was de mediane tijd die nodig is voor een gerapporteerde 30 mm of lagere waarde op de Visueel Analoge Schaal (VAS) 4 dagen in beide groepen die actieve behandeling kregen, vergeleken met de mediane tijd van 9 dagen bij de placebogroep ($p < 0,0001$). De behandeling met 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel versnelde het genezingsproces met minstens 4 dagen.

De VOPO-P-307-studie evalueerde ook de tevredenheid van de patiënt in verband met de behandeling van pijn veroorzaakt door een enkelverstuiking. Op dag 5 van de behandeling, beoordeelde 84% van patiënten die behandeld werden met diclofenac diethylaminezout gel (23,2 mg/g gel) hun mate van tevredenheid als goed, heel goed of uitstekend, vergeleken met 23% van de patiënten die behandeld werden met placebo ($p < 0,0001$).

In een *post-hoc* analyse werden alle patiënten die leden aan een enkelverstuiking van graad I of II ingedeeld, afhankelijk van of hun pijnwaarde (POM) op de Visueel Analoge Schaal bij de baseline of tijdens het bewegen onder of boven 80 mm was. Daarnaast werd de doeltreffendheid beoordeeld in alle subgroepen.

Vier dagen na het opstarten van de behandeling, bleek 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel veel effectiever dan placebo voor het verminderen van pijn tijdens het bewegen (primair werkzaamheidseindpunt), bij zowel de patiëntengroep die bij de baseline pijn boven 80 mm aangaf (diclofenacgel 56,4 mm; placebo 27,2 mm; $p < 0,0001$) als bij degenen die onder 80 mm aangaven (diclofenacgel 44 mm; placebo 25 mm; $p < 0,0001$).

Vanwege een waterig-alcoholische basis heeft de gel ook een koelend effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De hoeveelheid diclofenac geabsorbeerd door de huid is in verhouding tot de grootte van de behandelde zone, en is afhankelijk van zowel de totale dosis toegepast en de graad van huidhydratatie. Na topisch aanbrengen van de 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel twee keer per dag tot ongeveer 400 cm² van de huid, was de mate van systemische blootstelling zoals bepaald door de plasmaspiegels van het werkzaam bestanddeel vergelijkbaar met diclofenac 10 mg/g gel, viermaal per dag aangebracht. De relatieve biologische beschikbaarheid van diclofenac (berekend op basis van de verhouding van AUC-waarden) voor de 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel versus tablet was 4,5% op dag 7 van de behandeling, voor equivalente doses natriumdiclofenac. De absorptiegraad werd niet gewijzigd door een vocht- en dampdoorlatend verband aan te brengen op de behandelde zone.

23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel bevat een absorptieverhogende hulpstof (oleylalcohol). In een *in-vitro* studie ter beoordeling van absorptie door de huid, werd een 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel vergeleken met een diclofenac 10 mg/g gel. Beide bereidingen werden aangebracht in één enkele dosis van 20 mg/cm². Na 24 uur gaven de resultaten ongeveer drie keer hogere cumulatieve transdermale diclofenacabsorptie aan voor de 23,2 mg diclofenac diethylaminezout/g gel ($6,11 \pm 1,27 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) vergeleken met de diclofenac 10 mg/g gel ($2,07 \pm 0,38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). In een andere studie werden dezelfde resultaten verkregen.

Distributie

Diclofenacconcentraties werden gemeten in plasma, synoviaal weefsel en synoviale vloeistof na het aanbrengen van topische diclofenac op hand- en kniegewrichten. De maximale plasmaconcentraties waren ongeveer 100 maal lager dan na orale toediening van dezelfde hoeveelheid diclofenac.

99,7% van diclofenac is gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk albumine (99,4%).

Diclofenac hoopt zich op in de huid, dat werkt als een opslagplaats, continu het werkzame bestanddeel afgevend naar dieperliggende weefsels. Vanwege zijn eigenschappen (zoals lage pKa-waarde, klein distributievolume, een hoge eiwitbinding), heeft diclofenac een affiniteit met ontstoken weefsel. Diclofenac verdeelt zich en verblijft bij voorkeur in diepe ontstoken weefsels, zoals het gewricht, waar het wordt aangetroffen in concentraties tot 20 maal hoger dan in plasma.

Biotransformatie

Biotransformatie van diclofenac omvat onder meer glucuronidering van de intacte molecule, maar hoofdzakelijk enkelvoudige en meervoudige hydroxylatie, wat resulteert in diverse fenolische metabolieten, waarvan de meeste omgezet worden naar glucuronide verbindingen. Twee van de fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter, op een veel kleinere schaal dan diclofenac.

Eliminatie

De totale systemische klaring van diclofenac in plasma is $263 \pm 56 \text{ ml}/\text{min}$. De terminale plasma-halfwaardetijd is 1-2 uur. Vier van de metabolieten, inclusief de twee actieve metabolieten, hebben ook een korte plasma-halfwaardetijd van 1-3 uur. Eén metaboliet, 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, heeft een langere halfwaardetijd maar is vrijwel inactief. Diclofenac en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er wordt geen ophoping van diclofenac en zijn metabolieten verwacht bij patiënten die lijden aan een nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met chronische hepatitis of gecompenseerde cirrose, zijn de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde als bij patiënten zonder leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen afgezien van die al beschreven in andere rubrieken van deze SKP. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In dierproeven manifesteerde de chronische toxiciteit van diclofenac na systemische toediening zich voornamelijk in de vorm van laesies en zweren in het maag-darmkanaal. In een toxiciteitsstudie van 2 jaar werd een dosisafhankelijke toename vastgesteld in de incidentie van trombose van het hart bij ratten die met diclofenac behandeld werden.

In dierproeven naar reproductietoxiciteit veroorzaakte systemisch toegediende diclofenac een remming van de ovulatie bij konijnen en een aantasting van de implantatie en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten. De dracht en duur van de bevalling werden verlengd door diclofenac. Het embryotoxisch potentieel van diclofenac werd onderzocht bij drie diersoorten (rat, muis, konijn).

Foetale sterfte en groeivertraging traden op bij maternotoxische dosisniveaus. Op basis van de beschikbare niet-klinische gegevens wordt diclofenac beschouwd als niet-teratogeen. Doses onder de maternotoxische drempel hadden geen invloed op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Oleylalcohol
Isopropylalcohol
Butylhydroxytolueen
Diethylamine
Paraffine licht vloeibaar
Macrogolcetostearylether
Carbomeer 980 F
Cocoylcaprylocapraat
Parfumcrème 45399
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. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De gel is verpakt in een tube uit gelamineerde aluminium met een bovenkant in HDPE, verzegeld met een afdichting en een polypropyleendop.

Verpakkingsgrootten: tubes van 50 g, 100 g, 150 g en 180 g.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE661232

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024