

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nasonex 50 microgram/verstuiving, neusspray, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mometasonfuroaat (in de vorm van monohydraat), 50 microgram/verstuiving.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg benzalkoniumchloride per verstuiving.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie.

Witte tot gebroken witte opake suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Nasonex neusspray is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 3 jaar en ouder om de symptomen van seizoensgebonden allergische rinitis of niet-seizoensgebonden rinitis te behandelen.

Nasonex neusspray is geïndiceerd voor de behandeling van neuspoliepen bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na het Nasonex neusspray-pompje eerst in werking gesteld te hebben, komt bij elke druk op het pompje ongeveer 100 mg mometasonfuroaat-suspensie vrij; deze verstuiving bevat mometasonfuroaatmonohydraat gelijk aan 50 microgram mometasonfuroaat.

DoseringSeizoensgebonden allergische rinitis of niet-seizoensgebonden rinitis

Volwassenen (inclusief oudere patiënten) en kinderen van 12 jaar en ouder:

Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van twee verstuivingen (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 200 microgram). Zodra de symptomen onder controle zijn, is een dosisverlaging tot één verstuiving in elk neusgat (totale dosis 100 microgram) voldoende als onderhoudsbehandeling.

Indien de symptomen niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een maximale dagelijkse dosis van vier verstuivingen in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 400 microgram). Een verlaging van de dosis wordt aanbevolen nadat de symptomen onder controle zijn.

Kinderen tussen 3 en 11 jaar:

Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van één verstuiving (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 100 microgram).

Bij sommige patiënten met seizoensgebonden allergische rinitis vertoonde Nasonex neusspray een klinisch significant effect binnen 12 uur na de eerste dosis. Het optimale effect van de behandeling wordt echter niet bereikt tijdens de eerste 48 uur. Daarom moet de patiënt Nasonex neusspray regelmatig blijven gebruiken om een optimaal therapeutisch voordeel te verkrijgen.

De behandeling met Nasonex neusspray moet mogelijk worden gestart enkele dagen voor de start van het pollenseizoen bij patiënten met een historie van matig ernstige tot ernstige symptomen van seizoensgebonden allergische rinitis.

Neuspolypose

Doorgaans wordt voor polypose een startdosering aanbevolen van twee verstuivingen (50 microgram/verstuiving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dagelijkse dosis 200 microgram). Indien de symptomen na 5 tot 6 weken niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een dagelijkse dosis van twee verstuivingen in elk neusgat tweemaal per dag (totale dagelijkse dosis 400 microgram). De dosis dient getitreerd te worden naar de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle zijn. Indien na 5 tot 6 weken geen verbetering van de symptomen wordt waargenomen met een tweemaal daagse toediening, moet de patiënt worden herbeoordeeld en de behandelstrategie worden heroverwogen.

Studies naar de werkzaamheid en veiligheid van Nasonex neusspray voor de behandeling van neuspolypose hebben vier maanden geduurd.

*Pediatrische patiënten*Seizoensgebonden allergische rinitis en niet-seizoensgebonden rinitis

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex neusspray bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld.

Neuspolypose

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex neusspray bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Vóór toediening van de eerste dosis dient u de verstuiver goed te schudden en 10 maal op het pompje te drukken (totdat een gelijkmatige verstuiving wordt verkregen). Als het pompje gedurende 14 dagen of langer niet gebruikt wordt, stel dan het pompje opnieuw in werking vóór het volgende gebruik, door 2 maal op het pompje te drukken totdat een gelijkmatige verstuiving geproduceerd wordt.

Vóór het gebruik de verstuiver goed schudden. Het flesje moet worden weggegooid nadat het vermelde aantal verstuivingen gebruikt is of 2 maanden na de eerste opening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, mometasonfuroaat, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Nasonex neusspray mag niet gebruikt worden bij onbehandelde lokale infecties van de neusmucosa, zoals herpes simplex.

Aangezien corticosteroïden de wondgenezing remmen, mogen patiënten die recent een neusoperatie hebben ondergaan of neusletsel hebben gehad geen nasale corticosteroïden gebruiken totdat genezing is opgetreden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onderdrukking van het immuunsysteem

Nasonex neusspray moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven, of helemaal niet, aan patiënten met actieve of latente tuberculeuze infecties van de luchtwegen, of in geval van onbehandelde mycotische, bacteriële of systemische virale infecties.

Patiënten die corticosteroïden toegediend krijgen en die mogelijk immunosuppressie vertonen, moeten worden gewaarschuwd voor het risico van blootstelling aan bepaalde infecties (bijv. waterpokken, mazelen) en geïnformeerd worden over het belang van medisch advies in geval van een dergelijke blootstelling.

Lokale effecten op de neus

Na 12 maanden behandeling met Nasonex neusspray waren er in een studie bij patiënten met niet-seizoensgebonden rinitis geen aanwijzingen voor atrofie van de neusmucosa; bovendien leek mometasonfuroaat de neusmucosa eerder te herstellen tot een normaal histologisch fenotype. Desalniettemin moeten patiënten die Nasonex neusspray gedurende meerdere maanden of langer gebruiken, regelmatig onderzocht worden om eventuele wijzigingen ter hoogte van de neusmucosa op te sporen. Indien zich een gelokaliseerde mycotische infectie van de neus of de farynx ontwikkelt, kan het nodig zijn de behandeling met Nasonex neusspray stop te zetten of een aangepaste behandeling in te stellen. Aanhoudende nasofaryngeale irritatie kan een indicatie zijn voor het stopzetten van de behandeling met Nasonex neusspray.

Nasonex neusspray wordt niet aanbevolen bij een aanwezige neusseptumperforatie (zie rubriek 4.8).

In klinische studies kwam epistaxis voor met een hogere incidentie dan placebo. Epistaxis was gewoonlijk zelflimiterend en mild van aard (zie rubriek 4.8.)

Nasonex neusspray bevat benzalkoniumchloride, dat neusirritatie kan veroorzaken.

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten van nasale corticosteroïden kunnen optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroïden en kunnen verschillen tussen individuele patiënten en tussen verschillende corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige kenmerken, bijnierschorsuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, cataract, glaucoom en, minder vaak, een verscheidenheid aan psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Na het gebruik van intranasale corticosteroïden werden gevallen gemeld van verhoogde intra-oculaire druk (zie rubriek 4.8).

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik (met inbegrip van intranasale, inhalatie en intraoculaire toedieningsvormen) van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken hiervan waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Patiënten die overschakelen van een langdurige behandeling met systemisch actieve corticosteroïden naar Nasonex neusspray moeten zorgvuldig gecontroleerd blijven worden. De stopzetting van de systemische

corticosteroiden kan bij dergelijke patiënten gedurende een aantal maanden een bijnierschorsinsufficiëntie induceren totdat de HPA-as hersteld is. Indien deze patiënten tekenen of symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie vertonen of onttrekkingsverschijnselen (bijv. gewrichts- en/of spierpijn, vermoeidheid en depressie in het begin) ondanks verlichting van de nasale symptomen, moet de toediening van systemische corticosteroiden hervat worden; in dit geval moeten andere therapeutische middelen in aanmerking worden genomen en adequate maatregelen worden getroffen. Overschakelen op een ander geneesmiddel kan ook reeds bestaande allergische aandoeningen aan het licht brengen, zoals allergische conjunctivitis en eczeem, die eerder werden onderdrukt door systemische corticosteroiden.

Een behandeling met doses hoger dan aanbevolen kan resulteren in klinisch significante bijniersuppressie. Indien er doses gebruikt zijn die de aanbevolen doses overschrijden, dan moet gebruik van een additioneel systemisch corticosteroid worden overwogen gedurende perioden van stress of in geval van een electieve chirurgie.

Neuspoliepen

De veiligheid en werkzaamheid van Nasonex neusspray zijn niet onderzocht voor gebruik bij de behandeling van eenzijdige poliepen, poliepen geassocieerd met cystische fibrose of poliepen die de neusholtes volledig verstopen.

Eenzijdige poliepen die een ongebruikelijk of onregelmatig uiterlijk hebben, in het bijzonder als ze zweren of bloeden, moeten verder onderzocht worden.

Effect op de groei bij pediatrische patiënten

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig behandeld worden met nasale corticosteroiden. Indien de groei wordt vertraagd, moet de therapie worden herzien: indien mogelijk moet de dosis nasale corticosteroiden teruggebracht worden tot de laagst mogelijke dosis waarbij de symptomen nog onder controle gehouden worden. Bovendien moet overwogen worden de patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerde kinderarts.

Niet-nasale symptomen

Hoewel Nasonex neusspray bij de meeste patiënten de nasale symptomen zal verbeteren, kan het gelijktijdige gebruik van een geschikte additionele therapie een bijkomende verlichting bieden van andere, vooral oculaire symptomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

(Zie rubriek 4.4 voor gelijktijdig gebruik met systemische corticosteroiden.)

Er is een klinisch interactieonderzoek met loratadine uitgevoerd. Er werden geen interacties waargenomen.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroid bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroid bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mometasonfuroaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Net als andere nasale corticosteroidpreparaten mag Nasonex neusspray niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de potentiële voordelen voor de moeder opwegen tegen het potentiële risico voor de moeder, de foetus of het

kind. Kinderen van wie de moeder corticosteroiden kreeg tijdens de zwangerschap, moeten zorgvuldig geobserveerd worden om hypoadrenalisme op te sporen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mometasonfuroaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Zoals met andere nasale corticosteroidpreparaten moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Nasonex neusspray moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van mometasonfuroaat op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, maar geen effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Geen gegevens bekend.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Epistaxis stopte gewoonlijk spontaan en was mild van aard; de incidentie ervan was hoger dan bij placebo (5 %), maar met een vergelijkbare of lagere incidentie vergeleken met de bestudeerde nasale corticosteroiden die als actieve controle werden gebruikt (tot 15 %), zoals gemeld in klinische onderzoeken naar allergische rinitis. De incidentie van alle andere bijwerkingen was vergelijkbaar met die van placebo. Bij patiënten die behandeld werden voor neuspolypose was de algehele incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die bij patiënten met allergische rinitis. Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.

Tabel met bijwerkingen

Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen ($\geq 1\%$) die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met allergische rinitis of neuspolypose en postmarketing (ongeacht de indicatie), zijn weergegeven in Tabel 1. Bijwerkingen zijn weergegeven volgens de primaire MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. De frequentie van de bijwerkingen is als volgt aangegeven: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). De frequentie van postmarketing gemelde bijwerkingen worden gedefinieerd als niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Faryngitis Bovenste luchtweginfectie [†]	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid, incl. anafylactische reacties, angio-oedeem, bronchospasme en dyspneu
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Oogaandoeningen			Glaucoom Verhoogde intra-oculaire druk Cataracten Wazig zien (zie ook rubriek

Tabel 1: Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie

	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
			4.4)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Epistaxis*	Epistaxis Neusbranderigheid Neusirritatie Neusulceratie	Neusseptumperforatie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		Keelirritatie*	Verstoringen van smaak en reuk

* Gemeld bij tweemaal daagse dosering voor neuspolypose

† Gemeld met een niet bekende frequentie bij tweemaal daagse dosering voor neuspolypose

Pediatrische patiënten

In de pediatrische populatie was de incidentie van bijwerkingen geregistreerd tijdens klinische onderzoeken, bijv. epistaxis (6 %), hoofdpijn (3 %), neusirritatie (2 %) en niezen (2 %) vergelijkbaar met die van placebo.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl)

4.9 Overdosering

Symptomen

De inhalatie of orale toediening van overmatige doses corticosteroiden kan leiden tot een onderdrukking van de functie van de HPA-as.

Behandeling

Aangezien de systemische biologische beschikbaarheid van Nasonex neusspray < 1 % bedraagt, is het onwaarschijnlijk dat overdosering enige andere behandeling behoeft dan observatie, gevolgd door het opstarten van de geschikte voorgeschreven dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Decongestiva en andere nasale preparaten voor topisch gebruik – corticosteroiden

ATC-code: R01AD09

Werkingsmechanisme

Mometasonfuroaat is een topisch glucocorticosteroid met lokale anti-inflammatoire eigenschappen in doses die systemisch niet actief zijn.

Het is waarschijnlijk dat het mechanisme van de anti-allergische en anti-inflammatoire effecten van mometasonfuroaat berust op het vermogen om de vrijstelling van mediators van allergische reacties te remmen. Bij allergische patiënten remt mometasonfuroaat de afgifte van leukotriënen uit de leukocyten significant.

In celculturen bleek mometasonfuroaat de synthese en afgifte van IL-1, IL-5, IL-6 en TNF- α in grote mate te remmen; het is ook een krachtige remmer van de productie van leukotriënen. Bovendien is het een uiterst krachtige remmer van de productie van de Th₂-cytokines, IL-4 en IL-5 vanuit humane CD₄⁺-T-cellen.

Farmacodynamische effecten

In onderzoeken met nasale antigeenstimulatie bleek Nasonex neusspray een anti-inflammatoir effect te vertonen zowel bij de vroege als de vertraagde allergische reacties. Dit werd aangetoond door een afname (versus placebo) van de histamine- en de eosinofielenactiviteit en een vermindering (versus de uitgangswaarden) van het aantal eosinofielen, neutrofielen en epitheliale celadhesieproteïnen.

Bij 28 % van de patiënten met seizoensgebonden allergische rinitis vertoonde Nasonex neusspray een klinisch significant effect binnen 12 uur na de eerste dosis. De mediaan (50 %) van de tijd tot het begin van de verlichting van de symptomen was 35,9 uur.

Pediatrische patiënten

In een placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarbij aan pediatrische patiënten (n=49/groep) gedurende één jaar dagelijks 100 microgram Nasonex neusspray werd toegediend, werd geen vermindering van de groeisnelheid waargenomen.

De beschikbare gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van Nasonex neusspray bij kinderen tussen 3 en 5 jaar zijn beperkt; een aangepaste dosering kan niet vastgesteld worden. In een onderzoek bij 48 kinderen tussen 3 en 5 jaar die gedurende 14 dagen behandeld werden met 50, 100 of 200 microgram/dag intranasaal mometasonfuroaat, werd er in vergelijking met placebo geen significant verschil vastgesteld in de gemiddelde verandering van het cortisolniveau in het plasma na de stimulatietest met tetracosactrine.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nasonex neusspray en andere merknamen in alle subgroepen van pediatrische patiënten met seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rinitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Mometasonfuroaat, toegediend als een waterige neusspray heeft een systemische biologische beschikbaarheid van < 1 % in plasma, gemeten met een gevoelige assay met een onderste kwantificeringslimiet van 0,25 pg/ml.

Distributie

Niet van toepassing, aangezien mometason slecht wordt geabsorbeerd via de nasale route.

Biotransformatie

De kleine hoeveelheid die mogelijk kan worden ingeslikt en geabsorbeerd, ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme in de lever.

Eliminatie

Geabsorbeerd mometasonfuroaat wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden via urine en gal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen toxische effecten waargenomen die specifiek zouden zijn voor de blootstelling aan mometasonfuroaat. Alle waargenomen effecten zijn typisch voor deze klasse verbindingen en houden verband met de overdreven farmacologische effecten van de glucocorticosteroiden.

Preklinische onderzoeken tonen aan dat mometasonfuroaat geen androgene, anti-androgene, oestrogene of anti-oestrogene werking heeft, maar zoals de andere glucocorticosteroiden oefent het een zekere anti-

uterotrofe werking uit en vertraagt het de vaginale ontsluiting in diersmodellen bij hoge orale doseringen van 56 mg/kg/dag en 280 mg/kg/dag.

Zoals andere glucocorticosteroïden vertoonde mometasonfuroaat bij hoge concentraties *in vitro* een potentieel vermogen tot chromosoombeschadiging. Er kan echter geen mutageen effect verwacht worden bij therapeutisch relevante doses.

In onderzoeken met betrekking tot het reproductievermogen met subcutaan mometasonfuroaat in een dosis van 15 microgram/kg trad een verlengde dracht en een verlengde en moeilijke partus op, met een daling van de neonatale overleving en het lichaamsgewicht of een verminderde toename van het lichaamsgewicht. Er was geen effect op de vruchtbaarheid.

Zoals andere glucocorticosteroïden is mometasonfuroaat teratogeen bij knaagdieren en konijnen. De waargenomen effecten waren umbilicale hernia bij ratten, een gespleten verhemelte bij muizen en een agenese van de galblaas, een umbilicale hernia en gebogen voorpoten bij konijnen. Er werd ook een afname van de gewichtstoename bij de moeder vastgesteld, alsook effecten op de foetale groei (een lager foetaal lichaamsgewicht en/of vertraagde ossificatie) bij ratten, konijnen en muizen, en een gedaalde neonatale overleving bij muizen.

Het carcinogeen vermogen van geïnhaleerd mometasonfuroaat (spuitbus met CFK-drijfgas en surfactant) werd in concentraties van 0,25 tot 2,0 microgram/l gedurende 24 maanden onderzocht bij de muis en de rat. Typische glucocorticosteroïd-gerelateerde effecten, waaronder verschillende niet-neoplastische letsels, werden waargenomen. Voor geen enkele van de tumortypes werd een statistisch significante dosis-responsrelatie aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dispergeerbare cellulose (bevat microkristallijne cellulose en natriumcarmellose)
Glycerol
Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Polysorbaat 80
Benzalkoniumchloride
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Gebruiken binnen 2 maanden na de eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nasonex neusspray is verpakt in een wit HDPE flesje, dat 10 g (60 verstuivingen) of 18 g (140 verstuivingen) suspensie bevat en voorzien is van een manueel te bedienen polypropyleen doseerpompje voor verstuiving.

Verpakkingsgrootten: 10 g, 1 flesje
18 g, 1, 2 of 3 flesjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

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

RVG 21613

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

Datum van goedkeuring van eerste vergunning: 9 december 1997
Datum van vernieuwing van de vergunning: 22 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 1 december 2017