

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acelyn 0,05 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,05 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 87 mg lactose monohydraat.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Blauw, rond, biconvex met aan één zijde een breuklijn en aan de andere zijde de inscriptie EE. De diameter van de tablet is 6.0 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van constitutioneel lange lengte bij meisjes (voorspelde eindlengte meer dan 2,5 SD boven gemiddelde van de Nederlandse groeicurve).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

- Na een individueel te kiezen opklimschema over een periode van enkele weken tot maanden, wordt een continue dosering van maximaal 0,2 mg (4 tabletten) per dag aanbevolen. Ter voorkoming van hyperplasie van het endometrium dient cyclisch een progestageen gegeven te worden gedurende de eerste 12-14 dagen van de maand (bijvoorbeeld 5-10 mg dydrogesteron of 5-10 mg medroxyprogesteron/dag). Als ondergrens voor starten van de behandeling dient men uit te gaan van de P<sub>10</sub> voor het begin van de normale pubertaire ontwikkeling: 9,0-9,5 jaar (kalenderleeftijd), bij voorkeur vóór de menarche. Boven een skeletleeftijd van 13 jaar heeft het starten van de behandeling geen effect meer. De behandeling dient te worden gecontinueerd totdat de epifysairschijven volledig gesloten zijn. Wanneer de behandeling gestopt wordt voordat de epifysairschijven gesloten zijn, kan nagroei optreden. Derhalve is periodieke controle door middel van röntgenfoto's van de niet-dominante hand en pols noodzakelijk.

Bij toepassing van ethinylestradiol kunnen gastro-intestinale klachten optreden. Geadviseerd wordt daarom de tabletten na de maaltijd in te nemen, en met wat vloeistof zonder kauwen door te slikken.

#### 4.3 Contra-indicaties

Acelyn mag niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Acelyn dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose, al dan niet gepaard gaande met longembolie.
- Manifeste of eerder doorgemaakte occlusieve arteriële vaataandoeningen (zoals CVA en myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Een van de volgende risicofactoren voor het ontstaan van arteriële trombose:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
  - ernstige hypertensie;
  - ernstige dyslipoproteïnemie.
- Al dan niet erfelijke predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteïnemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans).
- Aanwezigheid van borstkanker of een verdenking hierop, of een verleden van borstkanker, dan wel borstkanker bij een eerstegraads familielid.
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de lever) of een vermoeden daarvan.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Hyperplasie van het endometrium.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Excessieve lengtegroei secundair aan onderliggende ziekte.
- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van Acelyn.

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

##### **4.4.1 Waarschuwingen**

Onderstaande waarschuwingen zijn gebaseerd op gegevens verkregen bij het gebruik van combinatie oraal anticonceptiva, waarbij ethinylestradiol vaak de oestrogene component is. Bij gebrek aan voldoende gegevens omtrent het gebruik van ethinylestradiol alleen, gelden de waarschuwingen die van toepassing zijn bij het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen in het algemeen ook voor Acelyn.

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van Acelyn tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit Acelyn te gaan gebruiken. Indien Acelyn wordt voorgeschreven, dient de gebruikster er nadrukkelijk op gewezen te worden dat zij contact moet opnemen met de arts, indien de aandoening of risicofactor verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Acelyn. De arts dient dan te overwegen of het gebruik eventueel moet worden gestaakt.

- 1) *Veneuze en arteriële vaatstoornissen*
  - Het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen is in verband gebracht met het optreden van veneuze trombose (diepe veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombose en hiermee gepaard gaande complicaties, soms met fatale afloop.

- Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van vrouwelijke geslachtshormonen neemt toe:
  - met toenemende leeftijd;
  - bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraads familielid). Bij verdenking van een erfelijke predispositie dient verder onderzoek plaats te vinden;
  - bij immobilisatie en operatie (vooral van de benen) en grote traumata. Daarom wordt geadviseerd in deze situaties het gebruik van Acelyn te staken (bij electieve operaties tenminste 4 weken van tevoren) en niet eerder te hervatten dan 2 weken na volledige mobilisatie;
  - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - en mogelijk ook bij spontane oppervlakkige flebitis en varicosis. Over een mogelijke rol hiervan met betrekking tot het ontstaan of bevorderen van diepe veneuze trombose bestaat geen consensus.
- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van vrouwelijke geslachtshormonen neemt toe:
  - met toenemende leeftijd;
  - bij roken (vrouwen ouder dan 35 jaar wordt geadviseerd niet te roken, als zij vrouwelijke geslachtshormonen willen gebruiken);
  - bij dyslipoproteïnemie;
  - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - bij hypertensie;
  - bij een valvulaire hartaandoening;
  - bij atriumfibrillatie;
  - bij een positieve familieanamnese (arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraads familielid). Bij verdenking van een erfelijke predispositie dient verder onderzoek plaats te vinden.
- Enkele aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden maar waarbij niet is vastgesteld dat gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen risicoverhogend werkt, zijn diabetes mellitus, gegeneraliseerde lupus erythematodes, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa).
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine-aanvallen tijdens gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het gebruik ervan te stoppen.
- Bij aanwezigheid van een ernstige risicofactor of van meerdere veneuze respectievelijk arteriële risicofactoren moet overwogen worden geen Acelyn voor te schrijven. Bij de besluitvorming moet ook rekening worden gehouden met een eventuele antistollingstherapie. Indien Acelyn wordt voorgeschreven, dient de gebruikster er nadrukkelijk op gewezen te worden dat zij bij eventuele symptomen van trombose (zoals vermeld in de bijsluiters) onmiddellijk contact moet opnemen met een arts. Bij vermoede of manifeste trombose dient het gebruik van Acelyn te worden gestaakt.

## 2) *Tumoren*

- In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico voor cervixcarcinoom gerapporteerd bij vrouwen die langdurig vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken, maar er is verschil van mening over de mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende factoren zoals seksueel gedrag en het vóórkomen van het humaan papillomavirus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken een licht verhoogd

relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit vrouwelijke geslachtshormonen hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit vrouwelijke geslachtshormonen hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in gebruiksters van vrouwelijke geslachtshormonen, van de biologische effecten van vrouwelijke geslachtshormonen of van een combinatie van beide.

- In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van vrouwelijke geslachtshormonen goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

### 3) *Andere aandoeningen*

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese hiervan kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken.
- In veel vrouwen die vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken worden geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd. Een definitieve relatie tussen gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien tijdens gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, dient het gebruik ervan te worden gestaakt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen: galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematoses; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen, dient het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen te worden gestaakt.
- Vrouwelijke geslachtshormonen kunnen een effect hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen onder zorgvuldige controle blijven.
- Patiënten met aandoeningen die oestrogeengevoelig zijn, bijvoorbeeld uterusfibromyomen, mastopathia fibrosa cystica en endometriose, dienen

regelmatig gecontroleerd te worden, omdat deze aandoeningen kunnen verergeren gedurende een behandeling met oestrogenen.

- Er is melding gemaakt van verslechtering van de ziekte van Crohn en van de klinische manifestatie van Dubin-Johnson-syndroom en Rotor-syndroom tijdens gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze vrouwelijke geslachtshormonen gebruiken.
- Acelyn tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 4) *Gebruik van Acelyn bij jonge meisjes*

Naast de hierboven gemelde waarschuwingen en voorzorgen gelden voor het gebruik van Acelyn bij jonge meisjes nog de volgende additionele waarschuwingen:

- De behandeling van constitutioneel lange meisjes dient uitsluitend te worden uitgevoerd door een (kinderarts-) endocrinoloog, ervaren in de uitvoering en beoordeling van eindlengtevoorspellingen.
- Voorafgaand aan de behandeling dienen andere oorzaken van excessieve lengtegroei te zijn uitgesloten.
- Na stoppen van het gebruik van Acelyn voor de behandeling van constitutioneel lange lengte bij meisjes kan langdurige (langer dan 6 maanden) amenorroe optreden.
- De langetermijn effecten van farmacologische doseringen van ethinylestradiol:
  - op de reproductieve functie:  
Behandeling van constitutioneel lange meisjes met 0,2 mg ethinylestradiol per dag kan leiden tot een hoger risico op subfertiliteit en onvruchtbaarheid op volwassen leeftijd vergeleken met onbehandelde meisjes (gebaseerd op gegevens uit epidemiologische studies).
  - op het ontstaan van tumoren (met name borstkanker) zijn nog onbekend, zie ook informatie over borstkanker onder punt 2) 'Tumoren'.
- Ethinylestradiol, het actieve bestanddeel van Acelyn, vormt de oestrogene component van veel gecombineerde orale anticonceptiva. Hoewel bij gebruik van Acelyn, zeker bij cyclische toevoeging van een progestageen, een verlaging van gonadotropinespiegels verwacht mag worden, is de contraceptieve werking van dit regiem niet onderzocht. Indien anticonceptie gewenst is, dan wordt geadviseerd een niet-hormonaal contraceptivum te gebruiken.

#### **4.4.2 Medisch onderzoek en controle**

Algemeen:

Voordat met het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen, de bloeddruk worden gemeten en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4.1). Tevens dient de vrouw erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van verdere periodieke controles worden individueel bepaald op geleide van de indicatie.

Ad constitutioneel lange lengte:

Voorafgaande aan de behandeling dient de skeletleeftijd te worden bepaald en een nauwkeurige volwassen eindlengteprognose te worden berekend. Tijdens de

behandeling wordt een periodieke controle van de epifysairschijven door middel van röntgenfoto's van de niet-dominante hand en pols aanbevolen (b.v. halfjaarlijks).

Er dient een zorgvuldige individuele afweging van de voor- en nadelen van behandeling van constitutioneel lange lengte te worden gemaakt in het licht van het verhoogde risico van trombose, mogelijk effect op de vruchtbaarheid, de onbekende lange termijn risico's en de onzekerheid t.a.v. de uiteindelijk te bereiken reductie in de volwassen eindlengte.

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

##### **Interacties**

Deze opsomming is gebaseerd op data verkregen met doseringen tot en met 50 µg ethinylestradiol.

Interacties met geneesmiddelen die leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen kunnen doorbraakbloedingen tot gevolg hebben. Dit is aangetoond voor hydantoïnen, barbituraten, primidon, carbamazepine en rifampicine; en wordt vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat en griseofulvine. Het mechanisme van deze interacties blijkt gebaseerd te zijn op de leverenzyminducerende eigenschappen van deze geneesmiddelen. In het algemeen duurt het 2-3 weken voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie nog wel 4 weken aanhouden.

Er is ook verminderde effectiviteit gerapporteerd bij gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen in combinatie met antibiotica, zoals ampicillines en tetracyclines. Het mechanisme van dit effect is niet opgehelderd.

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) moet niet gelijktijdig met dit geneesmiddel gebruikt worden, omdat dit kan leiden tot een verminderde werking van Acelyn. Er is melding gemaakt van doorbraakbloeding als gevolg van (lever)enzyminductie door sint-janskruid. Het inductieve effect kan nog tenminste 2 weken voortduren nadat de behandeling met sint-janskruid is gestaakt.

##### **Laboratoriumbepalingen**

Het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalgebied.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Acelyn is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Tot nu toe is niet bewezen dat ethinylestradiol teratogene effecten heeft. Dat betekent echter niet dat kan worden uitgesloten dat oestrogeengebruik tijdens een onverhoopt opgetreden zwangerschap tot afwijkingen bij de foetus zal leiden.

##### **Borstvoeding**

De lactatie kan worden beïnvloed door gebruik van Acelyn omdat de hoeveelheid moedermelk kan verminderen en Acelyn een effect kan hebben op de samenstelling

ervan. Daarom wordt het gebruik van Acelyn in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

### **Vruchtbaarheid**

Behandeling van constitutioneel lange meisjes met 0,2 mg ethinylestradiol per dag kan leiden tot een hoger risico op subfertiliteit en onvruchtbaarheid op volwassen leeftijd vergeleken met onbehandelde meisjes (zie rubriek 4.4.1 Waarschuwingen, '4) Gebruik van Acelyn bij jonge meisjes').

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

Acelyn heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Ernstige bijwerkingen

Het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen is in verband gebracht met het optreden van veneuze en arteriële trombose. Voor informatie over het risico op trombose en voor informatie over mogelijke andere ernstige bijwerkingen, zie rubriek 4.4.1 Waarschuwingen.

#### Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in gebruiksters van oestrogenen. Een verband is noch bevestigd nog weerlegd:

- Urogenitaal gebied: intermenstruele bloeding, proliferatie van het endometrium, overvloedige productie van cervixslijm.
- Borsten: gevoeligheid, pijn, vergroting, afscheiding, pigmentatie van de areola en tepels.
- Maagdarmkanaal: misselijkheid, overgeven.
- Huid: erythema nodosum, exantheem.
- Ogen: irritatie van de cornea bij het dragen van contactlenzen.
- Centraal zenuwstelsel: hoofdpijn, migraine, stemmingsveranderingen.
- Diversen: vochtretentie, verandering van lichaamsgewicht, nachtelijke beenkrampen.
- Indien hoge doseringen en langdurige behandeling noodzakelijk zijn, zoals in het geval van mammacarcinoom, kunnen psychische stoornissen optreden.

### **4.9 Overdosering**

De toxiciteit van ethinylestradiol is erg laag. Symptomen die mogelijk zouden kunnen optreden in geval van een overdosis zijn misselijkheid en braken, wellicht ook een vaginale bloeding enige dagen later. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Ethinylestradiol is een oraal werkzaam, synthetisch oestrogeen waarvan de werking vergelijkbaar is aan die van oestradiol. Ethinylestradiol is zeer krachtig in het onderdrukken van de gonadotropinespiegels. Het wordt vaak gebruikt als de

oestrogene component van gecombineerde orale anticonceptiva. In hogere doseringen wordt ethinylestradiol voor groeiremming bij meisjes met een constitutioneel lange lengte voorgeschreven teneinde de uiteindelijke volwassen lengte te beperken. Deze behandeling veroorzaakt groeiremming en het vroegtijdig sluiten van de epifysairschijven.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ethinylestradiol wordt snel en nagenoeg compleet opgenomen in de dunne darm; ruim 90 % wordt in één uur geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na circa 1 uur, waarbij grote interindividuele verschillen in plasmaconcentraties kunnen voorkomen. Metabolisering vindt voornamelijk plaats door hydroxylering en in mindere mate door modificatie van de ethinylgroep. Naast deze omzetting wordt een belangrijk deel van het ethinylestradiol in de darmwand en de lever geïnactiveerd door conjugatie met sulfaat en/of glucuronzuur. Een groot deel van deze conjugaten wordt met de gal uitgescheiden. In het darmlumen worden zij gedeconjugerd en weer grotendeels geresorbeerd. De uitscheiding van ethinylestradiol en zijn metabolieten geschiedt via de urine en feces, in een verhouding van 1:1,6. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 20-23 uur.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzondere gegevens.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Siliciumdioxide; lactose monohydraat; magnesiumstearaat; aardappelzetmeel; povidon en indigokarmijn aluminiumlak (E 132).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

## **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren. De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

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

De verpakking bevat 3 PVC/Alu blisterverpakkingen met 30 blauwe tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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



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

ACE Pharmaceuticals BV, Schepenveld 41, 3891 ZK Zeewolde, Nederland

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

RVG 00022

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING  
VAN DE VERGUNNING**

20 mei 1990

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 8 januari 2017