

### **1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken**

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

Naltrexon Hydrochloride Accord 50 mg filmomhulde tabletten

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

Elke filmomhulde tablet bevat 50,00 mg naltrexonhydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 192,85 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Geel gekleurde, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan de ene kant en onbedrukt aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicaties**

Te gebruiken als aanvullende therapie binnen een uitgebreid behandelingsprogramma met inbegrip van psychologische begeleiding voor ontwende patiënten die opioïdafankelijk zijn geweest (zie rubriek 4.2 en 4.4) en bij alcoholverslaving ter ondersteuning van abstinentie.

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

###### **Gebruik bij volwassenen**

De behandeling met naltrexon moet worden gestart en gecontroleerd door geschikte, gekwalificeerde artsen.

De aanbevolen aanvangsdosis naltrexonhydrochloride is 25 mg (een halve tablet) voor opioïdafankelijke patiënten, gevolgd door de gebruikelijke dosis van één tablet per dag (= 50 mg naltrexonhydrochloride)

Bij een gemiste dosis kan 1 tablet per dag worden gegeven tot aan de volgende reguliere dosis.

Naltrexon kan levensbedreigende ontweningsverschijnselen veroorzaken als het wordt toegediend aan opioïdafankelijke personen. Patiënten van wie wordt vermoed dat ze opioïden gebruiken of daaraan verslaafd zijn, moeten een naloxonprovocatietest ondergaan (zie rubriek 4.4), tenzij kan worden

aangetoond dat zij geen opioïden hebben gebruikt gedurende 7-10 dagen (urinetest) voorafgaand aan het begin van de behandeling met naltrexon.

Aangezien naltrexon een aanvullende behandeling is en het volledige herstel van opioïdafhankelijke patiënten verschilt per individu, kan geen standaard behandelingsduur worden opgegeven; een initiële periode van drie maanden moet worden overwogen. Het kan echter nodig zijn om het geneesmiddel langer toe te dienen.

De aanbevolen dosis bij alcoholverslaving ter ondersteuning van abstinentie is 50 mg per dag (1 tablet). Een dosis van meer dan 150 mg op een afzonderlijke dag wordt niet aanbevolen, omdat dat kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen.

Aangezien naltrexonhydrochloride een aanvullende behandeling is en het volledige herstel van alcoholverslaving verschilt per individu, kan geen standaard behandelingsduur worden opgegeven; een initiële periode van drie maanden moet worden overwogen. Het kan echter nodig zijn om het geneesmiddel langer toe te dienen.

Ter bevordering van de therapietrouw kan de dosering als volgt worden gewijzigd in een driemaal wekelijks doseringsschema: een gift van 2 tabletten (= 100 mg naltrexonhydrochloride) op maandag en op woensdag, en 3 tabletten (= 150 mg naltrexonhydrochloride) op vrijdag.

### ***Pediatrische patiënten***

Naltrexon dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan klinische gegevens in deze leeftijdsgroep. Het veilige gebruik bij kinderen is niet vastgesteld.

### **Ouderen**

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van naltrexon voor deze indicatie bij oudere patiënten.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Acute hepatitis
- Opioïdafhankelijke patiënten met bestaand misbruik van opioïden, omdat acute ontweningsverschijnselen kunnen ontstaan.
- Een positief testresultaat voor opioïden of het mislukken van de naloxonprovocatietest.
- Gebruik in combinatie met een opioïde-bevattend geneesmiddel
- Combinatie met methadon (zie rubriek 4.5).

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

In overeenstemming met de nationale richtlijnen moet de behandeling worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met opioïdverslaving en patiënten met alcoholverslaving.

Gebruik van hoge doses opioïden tegelijk met naltrexon kan leiden tot levensbedreigende opioïdvergiftiging door verminderde ademhalingsfunctie en circulatie.

Als naltrexon wordt gebruikt door opioïdafhankelijke patiënten kunnen er snel ontwenningssverschijnselen optreden: de eerste symptomen kunnen binnen 5 minuten verschijnen, de laatste na 48 uur. De behandeling van ontwenningssverschijnselen is symptomatisch.

Tekenen van een gestoorde leverfunctie zijn niet ongebruikelijk bij individuen die alcohol misbruiken. Afwijkende leverfunctietestparameters zijn gerapporteerd bij patiënten met overgewicht en bij ouderen die een hogere dosering naltrexon kregen dan aanbevolen (tot 300 mg/dag). Leverfunctiecontrole dient plaats te vinden vóór en tijdens de behandeling. Behandeling van patiënten met serum leverenzymwaarden die hoger zijn dan driemaal de normale waarden en van patiënten met een gestoorde nierfunctie, verdient speciale aandacht.

Er zijn afwijkingen in leverfunctietests gemeld bij corpulente en oudere patiënten zonder een voorgeschiedenis van drugsgebruik, die naltrexon gebruiken. Zowel voor als tijdens de behandeling moeten leverfunctietests worden gedaan.

De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het gelijktijdige gebruik van opioïden (bijv. opioïden in hoestmiddelen, opioïden in de symptomatische behandeling van verkoudheid of opioïden in middelen tegen diarree, enz.) tijdens de behandeling met naltrexon (zie rubriek 4.3).

De behandeling met naltrexon mag slechts worden gestart als het gebruik van de opioïde lang genoeg is gestaakt (ongeveer 5 tot 7 dagen voor heroïne en minstens 10 dagen voor methadon).

Als een patiënt in een noodsituatie behandeling met opioïden nodig heeft, bijv. opioïde analgetica of anesthetica, kan de benodigde dosis opioïden hoger zijn dan normaal. De ademhalingsdepressie en circulatoire effecten zullen in deze gevallen ernstiger en langduriger zijn. Ook symptomen die in verband staan met het vrijkomen van histamine (algemeen erytheem, diaforese, jeuk en andere verschijnselen aan huid en slijmvliezen) kunnen gemakkelijker optreden. Onder deze omstandigheden heeft de patiënt specifieke aandacht en zorg nodig.

Tijdens de behandeling met naltrexon mogen pijnklachten uitsluitend met niet-opioïde analgetica worden behandeld.

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat pogingen om de blokkade op te heffen door toediening van hoge doses opioïden kan resulteren in een acute

opioïdenoverdosis nadat naltrexon is uitgewerkt, met een mogelijk fatale afloop.

Patiënten kunnen gevoeliger zijn voor opioïd bevattende geneesmiddelen na behandeling met naltrexon.

Patiënten van wie wordt vermoed dat ze opioïden gebruiken of daaraan verslaafd zijn, moeten een naloxonprovocatietest ondergaan, tenzij kan worden aangetoond dat zij geen opioïden hebben gebruikt gedurende 7-10 dagen (urinetest) voorafgaand aan het begin van de behandeling met naltrexon.

Een ontwenningssyndroom veroorzaakt door naloxon is van kortere duur dan een ontwenningssyndroom veroorzaakt door naltrexon.

De aanbevolen procedure is als volgt:

Intraveneuze provocatie

- Intraveneuze injectie van 0,2 mg naloxon
- Als er na 30 seconden geen ongewenste reacties optreden, kan een tweede intraveneuze injectie van 0,6 mg naloxon worden toegediend.
- De patiënt moet gedurende 30 minuten continu worden geobserveerd om te zien of er detecteerbare tekenen van ontwenningverschijnselen ontstaan.

Als er ontwenningverschijnselen optreden, mag niet met de behandeling met naltrexon worden begonnen. Als het testresultaat negatief is, kan met de behandeling worden begonnen. Als er twijfel bestaat of de patiënt vrij is van opioïden, kan de provocatietest worden herhaald met een dosering van 1,6 mg. Als er hierna geen reactie optreedt, kan aan de patiënt 25 mg naltrexonhydrochloride worden toegediend.

Een naloxonhydrochlorideprovocatietest mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met klinisch prominente ontwenningverschijnselen of bij een voor opioïden positieve urinetest.

Naltrexon wordt uitgebreid door de lever gemetaboliseerd en voornamelijk uitgescheiden in de urine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van het geneesmiddel aan patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Zowel voor als tijdens de behandeling moeten leverfunctietests worden uitgevoerd.

Zoals bekend, is het risico op suïcide verhoogd bij verslaafden, met of zonder depressie. Behandeling met naltrexon vermindert dit risico niet.

Lactose:

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose-intolerantie, personen met Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

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

Gelijktijdige toediening van naltrexom met opioïdebevattende geneesmiddelen dient te worden vermeden.

Op dit moment zijn de klinische ervaring en experimentele gegevens over het effect van naltrexon op de farmacokinetiek van andere middelen beperkt. Gelijktijdige behandeling met naltrexon en andere geneesmiddelen moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd en zorgvuldig worden gecontroleerd. Er is geen onderzoek naar interacties verricht.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat naltrexon en zijn voornaamste metaboliet 6- $\beta$ -naltrexol niet worden gemetaboliseerd via humane CYP450-enzymen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van naltrexon wordt beïnvloed door cytochroom-P450-remmende geneesmiddelen.

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: opiaten en afgeleiden (analgetica, antitussiva, substitutiebehandelingen), centraal werkende antihypertensiva, (alfa-methyldopa).

Gelijktijdige toediening van naltrexon met opiaat-bevattende medicatie moet vermeden worden.

Methadon in substitutiebehandeling: Er bestaat een kans op het ontstaan van onttrekkingssyndroom.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid in acht moet worden genomen: barbituraten, benzodiazepines, anxiolytica anders dan benzodiazepines (bijv. meprobamaat), hypnotica, sedatieve antidepressiva (amitriptyline, doxepine, mianserine, trimipramine), sedatieve antihistaminica H1, neuroleptica, (droperidol).

Uit gegevens uit een veiligheids- en verdraagbaarheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van naltrexon met acamprosaat in niet-behandeling zoekende, alcoholafhankelijke individuen, bleek dat de toediening van naltrexon de plasmaspiegel van acamprosaat significant verhoogde. Interactie met andere psychofarmaca (bijv. disulfiram, amitriptyline, doxepine, lithium, clozapine, benzodiazepinen) is niet onderzocht.

Tot op heden is er geen interactie beschreven tussen cocaïne en naltrexonhydrochloride.

Er zijn geen interacties bekend tussen naltrexon en alcohol.

Voor interacties met opioïd bevattende geneesmiddelen, zie rubriek 4.4.

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

### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van naltrexonhydrochloride tijdens de zwangerschap. Gegevens uit dieronderzoek hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). De gegevens zijn

ontoereikend om klinische relevantie vast te stellen. Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Naltrexon mag alleen aan zwangere vrouwen worden verstrekt als naar oordeel van de behandelend arts de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Het gebruik van naltrexon bij zwangere alcoholpatiënten die langdurig met opiaten worden behandeld of die met opiaten worden gesubstitueerd, of bij zwangere opioïdverslaafde patiënten, geeft een risico op acute onttrekkingsverschijnselen die ernstige gevolgen voor de moeder en de foetus kunnen hebben (zie rubriek 4.4). De toediening van naltrexon moet worden uitgesteld als pijnstillende opiaten worden voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding:

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van naltrexonhydrochloride tijdens de borstvoedingsperiode. Het is onbekend of naltrexon of 6-β-naltrexol via de moedermelk wordt uitgescheiden. Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling wordt ontraden.

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

Naltrexon kan de mentale en/of fysieke capaciteiten die nodig zijn voor gevaarlijke werkzaamheden, zoals autorijden of het gebruik van machines, verminderen.

**4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak (≥ 1/10)

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)

Soms (≥ 1/1000, < 1/100)

Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)

Zeer zelden (< 1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>MedDRA systeem-/orgaanklasse</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Orale herpes
	Tinea pedis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Soms	Lymfadenopathie
Zelden	Idiopatische trombocytopenische purpura
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Verminderde eetlust
<b>Psychische aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Nervositeit

	Angst
	Slapeloosheid
Vaak	Affectiestoornissen
	Radeloosheid
	Geïrriteerdheid
	Stemmingswisselingen
Soms	Hallucinatie
	Verwardheid
	Depressie
	Paranoia
	Desoriëntatie
	Nachtmerries
	Agitatie
	Libidostoornis
	Abnormale dromen
Zelden	Suïcide ideevorming
	Suïcidepoging
Zeer zelden	Euforie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
	Slaapstoornissen
	Rusteloosheid
Vaak	Duizeligheid
	Rillen
	Draaierigheid
Soms	Tremor
	Slaperigheid
Zelden	Spraakstoornissen
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Verhoogde traanproductie
Soms	Wazig zien
	Oogirritatie
	Fotofobie
	Oogzwellings
	Oogpijn
	Asthenopie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Oorklachten
	Oorpijn
	Tinnitus
	Vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Tachycardie
	Palpitaties
	ECG-veranderingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Schommelingen in de bloeddruk
	Blozen

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Pijn op de borst
Soms	Verstopte neus
	Neusklachten
	Loopneus
	Niezen
	Orofaryngeale pijn
	Verhoogde speekselproductie
	Sinusklachten
	Dyspneu
	Dysfonie
	Hoest
	Geeuwen
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Buikpijn
	Buikkrampen
	Misselijkheid of braakneigingen
	Braken
Vaak	Diarree
	Obstipatie
Soms	Flatulentie
	Hemorrhoïden
	Maagzweren
	Droge mond
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Leverstoornis
	Verhoogd bloed-bilirubine
	Hepatitis
	Tijdens behandeling kan verhoging van levertransaminasen voorkomen. Na het stoppen van de behandeling met naltrexon dalen de transaminasewaarden tot uitgangswaarden binnen enkele weken.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Rash
Soms	Seborrhoe
	Pruritus
	Acne
	Alopecia
Zeer zelden	Exantheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Artralgie
	Myalgie
Soms	Pijn in de liezen
Zeer zelden	Rhabdomyolyse



<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Urineretentie
Soms	Pollakisurie
	Dysurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Vertraagde ejaculatie
	Erectiele dysfunctie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Zwakte
	Asthenie
Vaak	Gebrek aan eetlust
	Dorst
	Verhoogd energieniveau
	Koude rillingen
	Hyperhidrose
Soms	Verhoogde eetlust
	Gewichtsverlies
	Gewichtstoename
	Koorts
	Pijn
	Perifere koude
	Warmteopwelling

#### 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen

- De klinische ervaring met patiënten met een overdosering van naltrexon is beperkt.
- Er waren geen tekenen van toxiciteit bij vrijwilligers die gedurende zeven dagen 800 mg/dag kregen.

##### Behandeling

- In geval van overdosering moeten de patiënten gecontroleerd en symptomatisch behandeld worden in een omgeving met zorgvuldige patiëntbewaking.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel; geneesmiddelen bij verslavingen.

ATC-code: N07BB04

Naltrexon is een specifieke opioïdantagonist met minimale agonistische werking. De werking berust op stereospecifieke competitie met receptoren die voornamelijk in het centrale en perifere zenuwstelsel liggen. Naltrexon gaat een competitieve binding aan met deze receptoren en blokkeert de toegang voor exogeen toegediende opioïden.

De behandeling met naltrexon leidt niet tot fysieke of psychische afhankelijkheid. Er is geen tolerantie waargenomen voor de opioïdantagonerende werking.

Naltrexon Hydrochloride Accord 50 mg filmomhulde tabletten vermindert de kans om opnieuw verslaafd te raken en helpt bij de abstinentie van opioïden.

Naltrexon Hydrochloride Accord 50 mg filmomhulde tabletten is een niet-aversieve behandeling die geen reacties geeft na gebruik van opioïden. Daarom veroorzaakt het geen disulfiram-effect.

Het werkingsmechanisme van naltrexon bij alcoholverslaving is niet volledig opgehelderd, alhoewel vermoed wordt dat een interactie met het endogene opioïdensysteem een belangrijke rol speelt. Een hypothese is dat toename van de alcoholconsumptie bij mensen ontstaat door een alcoholgeïnduceerde stimulatie van het endogene opioïdensysteem.

Naltrexon is geen aversieve therapie en veroorzaakt geen disulfiram-achtige negatieve reactie bij inname van alcohol.

Het belangrijkste effect van de naltrexonbehandeling bij aan alcohol verslaafde patiënten lijkt een afname te zijn van het risico op een volledige terugval met ongecontroleerde drankbuien na inname van een beperkte hoeveelheid alcohol.

Dit geeft de patiënt een “tweede kans” om de normaal gesproken onderling versterkende mechanismen van een volledige terugval met compleet controleverlies te vermijden. Naltrexon lijkt ook een effect te hebben op het primaire verlangen aangezien het niet-versterkend werkt op geïsoleerde inname van beperkte hoeveelheden alcohol.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Naltrexon wordt na orale toediening snel en bijna volledig vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd.

### Biotransformatie

Het ondergaat een first-pass-effect in de lever, en de piekplasmaconcentratie wordt binnen ongeveer een uur bereikt.

Naltrexon wordt in de lever gehydroxyleerd, voornamelijk in de belangrijkste actieve metaboliet 6- $\beta$ -naltrexol en in mindere mate in 2-hydroxy-3-methoxy-6- $\beta$ -naltrexol.

De plasmahalfwaardetijd van naltrexon is ongeveer 4 uur, de gemiddelde bloedspiegel is 8,55 mg/ml, en de plasma-eiwitbinding bedraagt 21%. De plasmahalfwaardetijd van 6- $\beta$ -naltrexol is 13 uur.

#### Eliminatie

Het geneesmiddel wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Ongeveer 60% van de perorale dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden als glucuronideerd 6- $\beta$ -naltrexol en naltrexon.

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

De preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens op grond van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er is echter enig bewijs gevonden van hepatotoxiciteit bij oplopende dosering, aangezien er bij de mens een reversibele toename van leverenzymen is aangetroffen bij therapeutische en hogere doses (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, ongeveer 140 maal de therapeutische dosis bij de mens) veroorzaakte een aanzienlijke toename van schijndracht bij de rat. Ook trad een afname op van het aantal drachtige vrouwelijke ratten na bevruchting. De relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend.

Naltrexon liet een embryocidaal effect zien in de rat en het konijn bij doses van ongeveer 140 maal de therapeutische dosis bij de mens. Dit effect werd aangetoond bij ratten met een dosis van 100 mg/kg naltrexon voorafgaand aan en tijdens de hele dracht, en bij konijnen die werden behandeld met 60 mg/kg naltrexon tijdens de periode van organogenese.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern van de tablet**

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

#### **Filmcoating:**

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Polysorbaat 80 (E433)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Naltrexon Hydrochloride Accord 50 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in witte, opake PVC/PE/Aclar – Alu blisters en Alu/Alu doordrukstrips à 7, 14, 28, 30, 50 en 56 tabletten.

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**

\*\*\*\*\*Ceeqtf"J gcnj ectg"DX0'  
\*\*\*\*\*Y kpy qpvxcp"422"  
\*\*\*\*\*5748"MX"Wtgej v

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

""RVG 102900

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2010

Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 mei 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 februari 2019