

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Accord 1000 mg bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 1000 mg paracetamol.

Hulpstoffen: Natriumgehalte ongeveer 435,25 mg /tablet

Sorbitol 100 mg/tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet

Witte tot vaalwitte ronde, platte tabletten met schuin aflopende randen, aan beide zijden onbedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alleen voor volwassenen en adolescenten:

Behandeling van milde tot matige pijn en/of koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Deze toedieningsvorm is alleen bestemd voor gebruik door volwassenen en adolescenten van 16 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg.

De doseringen hangen af van lichaamsgewicht en leeftijd; een enkelvoudige dosis varieert van 10 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tot een maximale totale dagelijkse dosis van 60 mg/kg lichaamsgewicht.

Volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht > 50 kg

Neem één tablet (1000 mg) om de vier tot zes uur, tot maximaal 3 tabletten (3000 mg) per 24 uur.

Maximale dagelijkse dosis:

- De maximale dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 3000 mg.
- De maximale enkelvoudige dosis is 1000 mg (1 bruistablet).

Paracetamol 1000 mg bruistabletten zijn bestemd voor orale toediening. De tabletten moeten onmiddellijk voor gebruik in een vol glas water worden gedaan en geheel zijn opgelost voordat ze worden ingenomen.

Frequentie van toediening:

De doses Paracetamol Accord 1000 mg bruistabletten mogen niet worden gegeven met tussenpozen kleiner dan 6 uur, en er mogen niet meer dan 3 doses per 24 uur worden gegeven.

Nierinsufficiëntie:

In gevallen van nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis
10 – 50 ml/min	500 mg om de 6 uur
< 10 ml/min	500 mg om de 8 uur

Paracetamol Accord 1000 mg bruistabletten zijn niet geschikt voor patiënten met nier- en leverinsufficiëntie voor wie een gereduceerde dosis vereist is. Voor deze patiënten zijn geschiktere farmaceutische vormen verkrijgbaar.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met verminderde leverfunctie of het syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verlaagd of het doseringsinterval te worden verlengd.

De effectieve dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (tot maximaal 2000 mg/dag) in de volgende situaties:

- Volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- Milde tot matige leverinsufficiëntie, het syndroom van Gilbert (familiaire non-hemolytische geelzucht)
- Dehydratie
- Chronische ondervoeding
- Chronisch alcoholisme

De inname van paracetamol met voedsel en drank heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig of veelvuldig gebruik wordt ontraden. Patiënten dient te worden geadviseerd om niet tegelijkertijd andere producten in te nemen die paracetamol bevatten. Het in één keer innemen van enkele malen de dagelijkse dosis kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen. Langdurig gebruik, tenzij onder medisch toezicht, kan

schadelijk zijn. Bij pediatrie patiënten die worden behandeld met 60 mg/kg/dag paracetamol is het niet gerechtvaardigd om deze behandeling te combineren met een ander antipyreticum, behalve in gevallen waarin geen effect gesorteerd wordt.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol wordt toegediend aan patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie, milde tot matige hepatocellulaire insufficiëntie (inclusief het syndroom van Gilbert), ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh > 9), acute hepatitis, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, hemolytische anemie, dehydratie, alcoholmisbruik en chronische ondervoeding (zie rubriek 4.2).

Het risico op overdosering is groter bij patiënten met non-cirrotische leveraandoeningen als gevolg van alcoholisme. Voorzichtigheid is geboden in gevallen van chronisch alcoholisme. De dagelijkse dosis mag in die gevallen niet hoger zijn dan 2000 mg. Tijdens de behandeling met paracetamol mag geen alcohol worden genuttigd.

Voorzichtigheid is geboden bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine, omdat bij minder dan 5% van de onderzochte patiënten lichte reactieve bronchospasmen optraden na gebruik van paracetamol.

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Langdurig gebruik van analgetica in hoge doseringen, die niet volgens het voorschrift worden gebruikt, kan bij abrupte stopzetting hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, nervositeit en vegetatieve symptomen veroorzaken. De ontwenningssymptomen verdwijnen binnen een paar dagen. Bij hardnekkiger wordende hoofdpijn moet patiënten worden geadviseerd om hun arts te raadplegen.

Paracetamol bruistabletten mogen niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg.

Dit geneesmiddel bevat 435,25 mg natrium per tablet, overeenkomend met 21,76 % van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium.

De maximale dagelijkse dosis van dit middel komt overeen met 65,28 % van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium.

Dit geneesmiddel bevat een hoog gehalte aan natrium. Hiermee moet met name rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

Dit geneesmiddel bevat 100 mg sorbitol per tablet.

Overschrijd de aanbevolen dosis niet.

Raadpleeg een arts als de symptomen aanhouden.

Indien het vermoeden van een overdosis bestaat, wordt behandeling met een antidotum geadviseerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hepatotoxische middelen kunnen de kans op accumulatie en overdosering van paracetamol verhogen. Het metabolisme van paracetamol wordt verhoogd bij patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen gebruiken, zoals rifampicine en sommige anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon). In geïsoleerde gevallen is melding gedaan van onverwachte hepatotoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van enzyminducerende middelen en alcohol.

- Probenecide veroorzaakt een bijna 2-voudige afname in de klaring van paracetamol door remming van de glucuronidering. Een verlaging van de paracetamoldosering dient in overweging te worden genomen bij gelijktijdige behandeling met probenecide.
- Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van paracetamol verlengen.
- Metoclopramide en domperidon versnellen de absorptie van paracetamol. Gelijktijdig gebruik hoeft echter niet te worden vermeden.
- Colestyramine vermindert de absorptie van paracetamol; derhalve mag dit middel niet worden toegediend binnen een uur na de toediening van paracetamol.
- Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4000 mg per dag gedurende ten minste 4 dagen) samen met orale anticoagulantia kan leiden tot lichte variaties van INR-waarden. In dit geval dient frequentere controle van INR-waarden plaats te vinden gedurende de periode van de gelijktijdige behandeling en na stopzetting van de behandeling.
- Isoniazide: Afname in de klaring van paracetamol, met mogelijke versterking van de werking en/of toxiciteit, door remming van de metabolisering in de lever.
- Lamotrigine: Verlaging van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met mogelijke vermindering van de werking, vanwege mogelijke inductie van het levermetabolisme.
- Chlooramfenicol: Verhoogde plasmaconcentratie van chlooramfenicol.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Interferentie met laboratoriumonderzoek:

Paracetamol kan urinezuuronderzoek met wolframfosforzuur en bloedsuikeronderzoek met glucose-oxidase-peroxidase beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding:

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Tot nog toe zijn er geen bijwerkingen of ongewenste effecten bekend in verband met borstvoeding. Therapeutische doses paracetamol mogen tijdens borstvoeding worden toegediend.

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

Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van paracetamol uit gegevens van historische klinische onderzoeken zijn zowel onregelmatig als van kleine blootstelling van de patiënt. Daarom zijn de bijwerkingen die zijn gemeld op basis van uitgebreide post-marketing ervaring bij therapeutische/geregistreerde doses en die als toewijsbaar worden beschouwd, hieronder weergegeven per systeemklasse en frequentie.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen: 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).

De frequenties van bijwerkingen zijn geschat op basis van spontane meldingen die zijn ontvangen via post-marketing gegevens.

<u>Orgaanklasse</u>	<u>Bijwerking</u>	<u>Frequentie</u>
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergieën (exclusief angio-oedeem)	Zelden
	Anafylactische shock	Zeer zelden
	Overgevoeligheidsreactie (waardoor stopzetting van de behandeling noodzakelijk is), Overgevoeligheidsreacties van de huid, waaronder huiduitslag en angio-oedeem.	

<u>Orgaanklasse</u>	<u>Bijwerking</u>	<u>Frequentie</u>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme*	Zeer zelden
	oedeem van het strottenhoofd	Niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Erythema multiforme	Niet bekend
	Pruritus uitslag zweeten purpura urticaria	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie Pancytopenie Hemolytische anemie	Zelden
	Trombocytopenie Agranulocytose	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Depressieve stoornis NAO, Verwardheid, Hallucinaties	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor NAO Hoofdpijn NAO.	Zelden
Oogaandoeningen	Abnormale visie	Zelden
Hartaandoeningen	Oedeem	Zelden
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Bloedingen NAO buikpijn NAO diarree NAO misselijkheid braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen Levernecrose geelzucht	Zelden
	Hepatotoxiciteit Afwijkende leverfunctie	Zeer Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid (exclusief draaiduizeligheid), malaise, pyrexie, sedatie, geneesmiddeleninteractie NAO	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering en vergiftiging	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Zeer Zelden
	Metabole acidose met verhoogde anion gap	Niet bekend

<u>Orgaanklasse</u>	<u>Bijwerking</u>	<u>Frequentie</u>
Nier- en urinewegaandoeningen	Steriele pyurie (troebele urine) en bijwerkingen op de nieren (ernstige nierfunctiestoornis, hematurie, anurie, tubulo-interstitiële nefritis)	Zeer Zelden

* Er zijn gevallen geweest van bronchospasme met paracetamol, maar deze komen vaker voor bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine of andere NSAID's.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole acidose met verhoogde anion gap

Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten

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

Voor paracetamol is er een risico op vergiftiging, met name bij ouderen, jonge kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij gevallen van chronisch alcoholisme en patiënten met chronische ondervoeding. In alle patiëntenpopulaties is overdosering met paracetamol potentieel fataal. De inname van 5 g paracetamol of meer kan tot leverbeschadiging leiden als de patiënt hier risicofactoren voor had (zie hieronder).

Risicofactoren

Als de patiënt a) langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren.

Of

b) regelmatig meer dan de aanbevolen hoeveelheden alcohol nuttigt.

Of

c) waarschijnlijk glutathiondeficiëntie heeft, bijv. door eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, uithongering, cachexie.

Symptomen van overdosering met paracetamol in de eerste 24 uur zijn pallor, nausea, braken, anorexie en buikpijn. Leverbeschadiging kan 12 tot 48 uur na de inname merkbaar worden. Afwijkend glucosemetabolisme en metabole acidose kan voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen leiden tot encefalopathie, bloedingen, hypoglykemie, cerebraal oedeem en de dood. Acut nierfalen met acute tubulaire necrose, duidelijk herkenbaar door pijn in de lende, hematurie en proteïnurie, kunnen ook bij afwezigheid van ernstige leverschade optreden. Hartaritmieën en pancreatitis zijn gerapporteerd.

- Een overdosis paracetamol van 10 g of meer bij volwassenen of 150 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakt levercelnecrose waarschijnlijk leidend tot volledige en irreversibele necrose, met als gevolg hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verhoogde protrombinespiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen.

Behandeling

Een onmiddellijke behandeling is essentieel in de behandeling van een overdosering met paracetamol. Ondanks een gebrek aan significante symptomen in een vroeg stadium, dienen patiënten zo snel mogelijk naar een ziekenhuis te worden verwezen voor een onmiddellijke medische behandeling. De symptomen kunnen zich beperken tot misselijkheid of braken en het is mogelijk dat de ernst van de overdosering of het risico op orgaanbeschadiging niet duidelijk is. De behandeling dient te geschieden overeenkomstig de lokale behandelingsrichtlijnen; zie BNF, rubriek overdosering.

Behandeling met actieve kool dient overwogen te worden binnen 1 uur nadat de overdosering heeft plaatsgevonden. Plasmaconcentraties van paracetamol dienen 4 uur of langer na inname te worden bepaald (eerdere concentratiebepalingen zijn onbetrouwbaar).

Behandeling met N-acetylcysteïne is mogelijk tot 24 uur na inname van paracetamol; het maximale beschermende effect wordt echter bereikt tot 8 uur na inname.

Indien nodig dient N-acetylcysteïne intraveneus te worden toegediend, in overeenstemming met het vastgestelde doseringsschema. Als braken geen probleem vormt, kan oraal methionine een geschikt alternatief zijn voor afgelegen gebieden, buiten een ziekenhuis.

De behandeling van patiënten die ernstige leverfunctiestoornissen vertonen – langer dan 24 uur na inname – moet besproken worden met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een leverafdeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: *andere analgetica en antipyretica; aniliden*
ATC-code: N02BE01

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden 30 tot 60 minuten na inname bereikt.

Distributie

Paracetamol wordt snel over alle weefsels verdeeld. De concentraties in het bloed, speeksel en plasma zijn vergelijkbaar. De eiwitbinding is laag.

Metabolisme

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke metabole wegen: glucuronzuur- en zwavelzuurconjugaten. De laatste route is snel verzadigd na doses die de therapeutische dosis overschrijden. Een kleinere route, gekatalyseerd door cytochroom P450, resulteert in de vorming van een intermediair reagens (N-acetyl-p-benzoquinonimine), welke onder normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgiftigd door glutathion en wordt geëlimineerd in de urine na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur. Andersom neemt de hoeveelheid van deze toxische metaboliet toe wanneer massale intoxicatie optreedt.

Eliminatie

De eliminatie vindt hoofdzakelijk in de urine plaats. 90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk als glucuronide- (60-80%) en sulfaatconjugaten (20-30%). Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie: In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min), is de eliminatie van paracetamol en diens metabolieten vertraagd.
Oudere personen: De conjugatiecapaciteit is onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens dieronderzoek waarbij de acute, subchronische en chronische toxiciteit van paracetamol in de rat en de muis werd onderzocht, werden gastro-intestinale laesies, veranderingen in het bloedbeeld, degeneratie van lever- en nierparenchym en necrose waargenomen. Deze veranderingen worden enerzijds toegeschreven aan het werkingsmechanisme en anderzijds aan het metabolisme van paracetamol. De metabolieten die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor de toxische effecten en de daaruit voortvloeiende organische veranderingen zijn ook bij de mens gevonden. Bovendien zijn bij langdurig gebruik (d.w.z. 1 jaar) zeer zelden gevallen gemeld van reversibele chronische agressieve hepatitis binnen het bereik van maximale therapeutische doses. Bij subtoxische doses kunnen na 3 weken gebruik symptomen van intoxicatie optreden. Daarom mag paracetamol niet langdurig of in hoge doses worden toegediend.

Uitgebreid onderzoek leverde geen bewijs op dat paracetamol in het therapeutische, dus niet-toxische dosisbereik, relevant genotoxisch risico opleverde.

Langdurig onderzoek in de rat en de muis leverde geen bewijs op dat er bij paracetamol in non-hepatotoxische doses relevante carcinogene effecten optraden.

Paracetamol passeert de placentabarière. Tot op heden is uit dieronderzoek en klinische ervaring geen teratogeen potentieel gebleken.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij citroenzuur
Sorbitol E420
Watervrij natriumcarbonaat
Natriumbicarbonaat
Povidon K25 (E1201)
Simeticon
Natriumsacharinaat
Macrogol 6000
Powdarome Lemon Premium (citroensmaak)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Voor het polypropyleen buisje:

Het product niet meer gebruiken na 1 maand nadat het voor de eerste keer werd geopend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Het polypropyleen buisje goed gesloten bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Paracetamol 1000 mg bruistabletten zijn verpakt in Surlyn blisterverpakking en polypropyleen buisjes.

Surlyn blisterverpakking:

Papier / PE / Aluminium / Surlyn stripverpakking

Elke blisterverpakking bevat 4 of 10 tabletten. De strips zijn verpakt in een doosje à 4 tabletten (4x1), 8 tabletten (4x2), 12 tabletten (4x3), 20 tabletten (4x5), 40 tabletten (4x10) of 10 tabletten (1x10), samen met de bijsluiter.

Polypropyleen buisjes:

Witte, opake, eenvoudige polypropyleen buis en witte, opake, beveiligde polyethyleen dop waarin droogmiddel is opgenomen. Elk buisje bevat 10 of 12 tabletten.

Verpakkingsgrootte: 36 (3x12) tabletten per doosje, 10 (1x10) tabletten per doosje en 20 (2x10) tabletten per doosje. In elk doosje zit een bijsluiter voor elk polypropyleen buisje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 103940

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2011

Datum van laatste verlenging: 17 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 23 januari 2025