

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MELENOR 30 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg natriumrisedronaat (overeenkomend met 27,8 mg risedroninezuur).

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 123,1 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, witte tot nagenoeg witte, filmomhulde tablet met een diameter van 9,1 mm en met de inscriptie “J” aan de ene zijde en “30” aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de botziekte van Paget.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering voor volwassenen is één tablet van 30 mg oraal gedurende 2 maanden. Als herhaling van de behandeling noodzakelijk wordt geacht (ten minste twee maanden na de kuur), kan herbehandeling met dezelfde dosering en duur worden overwogen.

##### Wijze van toediening

De absorptie van MELENOR 30 mg wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten MELENOR 30 mg

- Voor het ontbijt: Ten minste 30 minuten voor andere geneesmiddelen en ten minste 30 minuten voor het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater) tot zich te nemen.

Indien inname vóór het ontbijt niet praktisch is, kan MELENOR 30 mg tussen de maaltijden of 's avonds ingenomen worden; elke dag op hetzelfde tijdstip, met strikte opvolging van onderstaande instructies om er zeker van te zijn dat MELENOR 30 mg op een lege maag wordt ingenomen:

- Tussen de maaltijden: MELENOR 30 mg moet ingenomen worden ten minste 2 uur vóór en ten minste 2 uur na andere geneesmiddelen, eten of drinken (met uitzondering van gewoon leidingwater).

- 's Avonds: MELENOR 30 mg moet ten minste 2 uur na andere geneesmiddelen en ten minste 2 uur na het laatste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater) ingenomen worden. MELENOR 30 mg moet ten minste 30 minuten vóór het slapen gaan worden ingenomen.

Indien incidenteel een dosis vergeten is, kan MELENOR 30 mg ingenomen worden vóór het ontbijt, tussen de maaltijden of 's avonds volgens bovengenoemde instructies.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden opgezogen of gekauwd. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen moet MELENOR 30 mg rechtop zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (> 120 ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patient de eerstvolgende 30 minuten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Artsen dienen te overwegen of toediening van extra calcium en vitamine D vereist is bij onvoldoende inname via de voeding, vooral omdat de botomzetting bij de ziekte van Paget significant verhoogd is.

#### Speciale populaties

*Ouderen:* Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en de eliminatie overeenkomen met deze van jongere patiënten.

*Nierfunctiestoornis:* Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring lager dan 30 ml/min)( zie rubriek 4.3 en 5.2).

*Pediatrische populatie:* Natriumrisedronaat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.1).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap en borstvoeding.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

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

Voedsel, drank (met uitzondering van gewoon leidingwater) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) kunnen de absorptie van bisfosfonaten verstoren en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met natriumrisedronaat (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de

bedoelde effectiviteit te bereiken (zie rubriek 4.2).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis en ulceratie van de oesofagus en het gastroduodenum. Dus, voorzichtigheid is geboden:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de slokdarm of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om tot tenminste 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan.
- Als risedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of het bovenste gedeelte van het maagarmkanaal (waaronder een Barrettslokdarm).

Artsen moeten bij patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op aanwijzingen of symptomen van mogelijke oesofageale reactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofageale irritatie zoals dysphagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuwe/verergerde zuurbranden ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met MELENOR 30 mg wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld disfunctie van de bijnierschilddklier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met MELENOR 30 mg wordt gestart.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden voor de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelende arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Osteonecrose van het externe gehoorkanaal is gemeld bij hoofdzakelijk langdurig gebruik van bisfosfonaten. Mogelijke risico factoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn het gebruik van steroïden en

chemotherapie en/of plaatselijke factoren zoals een ontsteking of een trauma. De mogelijkheid van osteonecrose van het externe gehoorkanaal moet worden beoordeeld bij patiënten die bisfosfanaten nemen en die ooraandoeningen hebben waaronder ook chronische oorontstekingen.

#### *Atypische breuken van de femur*

Atypische subtrochantere en diafysaire femorale breuken zijn gemeld bij bisfosfonaatbehandeling, voornamelijk bij patiënten met osteoporose die een langetermijnbehandeling krijgen. Deze transversale of korte schuine breuken kunnen overal in het femur voorkomen vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze breuken treden op na minimaal tot geen trauma. Sommige patiënten ervaren weken tot maanden pijn in de dij of lies voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfactoren bij beeldvormend onderzoek. De breuken zijn vaak bilateraal, daarom moet het contralaterale femur onderzocht worden bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken en die een breuk in de femurschacht hebben. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Het staken van de bisfosfonatenbehandeling moet overwogen worden na evaluatie van de patiënt waarvan gedacht wordt dat zij een atypische femurbreuk hebben. Dit moet gebaseerd zijn op de individuele baten-risico-analyse. Tijdens de bisfosfonaatbehandeling moeten patiënten worden geadviseerd om pijn in het dijbeen, heup of lies te melden en patiënten die deze symptomen hebben moeten onderzocht worden op onvolledige femurbreuken.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, volledige lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat neerkomt op zo goed als zoutloos.

#### **4.5**

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

Formele interactiestudies zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (bijvoorbeeld calcium, magnesium, ijzer en aluminium) verstoort de absorptie van natriumrisedronaat (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, geeft geen cytochroom P450-enzym inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

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

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de

mens is niet bekend. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat overgaat in moedermelk.

Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding worden gebruikt.

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

Melenor heeft geen of verwaarloosbare effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In fase III studies werd het gebruik van risedronaat bij meer dan 15.000 patiënten bestudeerd.

In de klinische proeven was de meerderheid van de bijwerkingen licht tot matig van ernst en meestal was stoppen van de behandeling niet nodig.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de fase III klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, behandeld tot 36 maanden met risedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaat zijn hieronder weergegeven gebruik makend van de volgende regel (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

##### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: hoofdpijn (1,8% vs 1,4 %)

##### *Oogaandoeningen:*

Soms: iritis\*

##### *Maagdarmsstelselaandoeningen:*

Vaak: obstipatie (5,0% vs 4,8%), dyspepsie (4,5% vs 4,1%), nausea (4,3% vs 4,0%), buikpijn (3,5% vs 3,3%), diarree (3,0% vs 2,7%)

Soms: gastritis (0,9% vs 0,7%), oesophagitis (0,9% vs 0,9%), dysfagie (0,4% vs 0,2%), duodenitis (0,2% vs 0,1%), oesophagus ulcus (0,2% vs 0,2%)

Zelden: glossitis ( $< 0,1\%$  vs 0,1%), oesophagus strictuur ( $< 0,1\%$  vs 0,0%)

##### *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:*

Vaak: musculoskeletale pijn (2,1% vs 1,9%)

##### *Onderzoeken (hepatobiliar):*

Zelden: afwijkende leverfunctietests\*

Bijwerkingen gezien als mogelijk of waarschijnlijk geneesmiddelgerelateerd in een fase III klinisch onderzoek bij de ziekte van Paget waarbij risedronaat werd vergeleken met etidronaat (61 patiënten in elke groep), (frequentie groter bij risedronaat dan bij etidronaat): artralgie (9,8% versus 8,2%), amblyopie, apneu, bronchitis, colitis, laesie van de cornea, krampen in de benen, duizeligheid, droge ogen, griepachtige toestand, hypocalciëmie, myasthenie, neoplasma, nycturie, perifeer oedeem, botpijn, pijn in de borstkas, huiduitslag, sinusitis, tinnitus en gewichtsverlies (allemaal 1,6% versus 0,0%).

\* Geen relevante voorvallen van de fase III osteoporose studies; frequentie is gebaseerd op bijwerkingen/laboratorium/immuniteitsonderzoek bevindingen uit eerdere klinische studies.

*Laboratoriumbevindingen:* Bij sommige patiënten zijn in het begin van de behandeling voorbijgaande, asymptomatische, lichte dalingen van de serumcalcium- en fosfaatspiegels waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld nadat natriumrisedronaat op de markt kwam: (frequentie onbekend):

*Immuunsysteemaandoeningen:*  
Anafylactische reactie

*Oogaandoeningen:*  
Iritis, uveitis

*Huid en onderhuidaandoeningen:*  
Overgevoeligheid en huidreacties, zoals angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, netelroos  
huidreacties met blaasvorming, leukocytoclastische vasculitis.  
waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse.  
Haarverlies.

*Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:*  
Osteonecrose van de kaak

*Lever- en galaandoeningen:*  
Ernstige leveraandoeningen. In de meeste van de gemelde gevallen werden de patiënten tevens behandeld met andere producten waarvan bekend is dat het leveraandoeningen veroorzaakt.

Uit postmarketing gegevens zijn de volgende bijwerkingen gekomen:  
*Zelden:* Atypische subtrochantaire en diafysaire femorale breuken (bijwerking bifosfonaatklasse).  
*Zeer zelden:* osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bifosfonaatklasse).

### **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**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met natriumrisedronaat.

Na substantiële overdosering kan een daling van de serumcalciumspiegel worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten zouden ook tekenen en symptomen van hypocalciëmie kunnen optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, dienen te worden toegediend om risedronaat te binden en de absorptie van natriumrisedronaat te verminderen. In gevallen van substantiële overdosering kan maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie : Bisfosfonaten

ATC-Code: M05 BA07

#### Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet en dat de botafbraak, veroorzaakt door osteoclasten, remt. De botomzetting vermindert terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

**Ziekte van Paget** : tijdens het klinische onderzoek werd natriumrisedronaat 30 mg onderzocht bij patiënten met de ziekte van Paget. Na behandeling met MELENOR 30 mg, 30 mg/dag gedurende 2 maanden werd het volgende vastgesteld:

- normalisatie van de waarden van alkalisch fosfatase bij 77 % van de patiënten ten opzichte van 11 % in de controlegroep (behandeld met etidronaat 400 mg/dag gedurende 6 maanden). Er werd in de urine een significante daling waargenomen van de hydroxyproline/creatinine en deoxypyridinoline/creatinine waarden.
- uit röntgenfoto's genomen bij aanvang van de behandeling en na 6 maanden, bleek dat de omvang van de osteolytische laesies was

verminderd in zowel de botten van de ledematen als in het axiale skelet. Er werden geen nieuwe fracturen waargenomen.

De waargenomen respons was vergelijkbaar bij alle patiënten met de ziekte van Paget, ongeacht de ernst van de ziekte of het feit dat de ziekte bij hen eerder op andere wijze was behandeld.

53 % van de patiënten die gedurende de achttien maanden na de startdatum van een éénmalige twee maanden durende natriumrisedronaat 30 mg -kuur werden gevolgd, bleef in biochemische remissie.

In een vergelijkende studie van postmenopauzale vrouwen met osteoporose betreft dosering vóór het ontbijt of dosering op een ander moment van de dag, was de winst van de Botmineraaldensiteit (BMD) van de lumbale wervelkolom statistisch hoger bij de dosering vóór het ontbijt.

### **Pediatrische populatie:**

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3 jarige studie (een éénjarige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studie met parallelle groepen gevolgd door een openlabel behandeling van 2 jaar) bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 tot jonger dan 16 jaar met lichte tot matige osteogenesis imperfecta. In deze studie kregen patiënten die boven de 30 kg wogen, dagelijks 5 mg risedronaat. Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd een statistisch significante verhoging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond bij de risedronaat groep versus de placebo groep; desondanks werd een verhoogd aantal patiënten met minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaat groep versus placebo. Tijdens de dubbelblinde periode die 1 jaar duurde, was het percentage patiënten die een klinische botbreuk rapporteerde, 30,9% in de risedronaatgroep en 49,0% in de placebogroep. In de open label periode waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot en met maand 36), werden klinische botbreuken gerapporteerd door 65.3% van de patiënten die initieel in de placebogroep zaten en door 52.9% van de patiënten die initieel in de risedronaat groep zaten.

Al met al ondersteunen deze resultaten het gebruik van risedronaat bij pediatrie patiënten met lichte tot matige osteogenesis imperfecta niet.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ( $T_{max} \sim 1$  uur). In het onderzochte traject (tussen 2,5 en 30 mg) is de absorptie onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

### *Distributie*



Het gemiddelde steady-state distributievolume bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 24 %.

#### *Biotransformatie*

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch wordt gemetaboliseerd.

#### *Eliminatie*

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden en 85 % van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring 122 ml/min. Het verschil in klaring kan waarschijnlijk worden toegeschreven als gevolg van adsorptie aan bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

#### *Bijzondere Populaties*

##### **Ouderen:**

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

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

In de toxicologische studies met natriumrisedronaat bij rat en hond, werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever gezien, die zich voornamelijk uitten als verhoogde enzymwaarden met histologische veranderingen in de rat. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. Toxiciteit op de testikels werd waargenomen bij ratten en honden na blootstelling die boven de menselijke therapeutische blootstelling lag. Dosis gerelateerd voorkomen van irritatie van de bovenste luchtwegen werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de lagere luchtwegen werden ook vastgesteld bij knaagdieren na inname over een langere periode, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductie toxiciteitsstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen in de ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij zwangere ratten kwam hypocalciëmie voor en bij de ratten die mochten werpen kwam mortaliteit voor. Er is geen bewijs van teratogenese bij 3.2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, doch slechts gegevens van een beperkt aantal konijnen zijn beschikbaar. Toxiciteit bij de moeder belette het testen van hogere doses. De studies betreffende genotoxiciteit en carcinogenese wijzen niet op specifieke risico's voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:* Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Magnesium stearaat.

*Filmomhulling:* Hypromellose  
Macrogol  
Hydroxypropyl Cellulose  
Colloidaal Siliciumdioxide (watervrij)  
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**

OPA-Al-PVC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.  
28 of 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Cyprus

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

RVG 108742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2011  
Datum van laatste verlenging: 11 oktober 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 april 2021