

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triptofem 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 100 microgram triptoreline-acetaat overeenkomend met 95,6 microgram triptoreline als vrije base.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze oplossing met pH 4,0 – 5,0 en osmolariteit 284 – 287 mOsm/Kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triptofem 0,1 mg/ml is geïndiceerd voor de downregulatie en preventie van premature vrijzetting van luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan bij geassisteerde reproductietechnieken.

In klinische studies is Triptofem 0,1 mg/ml gebruikt gedurende cycli waarbij zowel urinair en humaan recombinant follikel stimulerend hormoon (FSH) als ook humaan menopauzaal gonadotrophine (HMG) is gebruikt voor stimulatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met Triptofem 0,1 mg/ml dient plaats te vinden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van infertiliteitsbehandelingen. Triptofem dient éénmaaldaags middels een subcutane injectie in de onderbuik te worden toegediend.

Na de eerste toediening wordt geadviseerd de patiënt gedurende 30 minuten te observeren ten einde zich ervan te verzekeren dat er geen allergische/pseudo-allergische reactie optreedt. Faciliteiten ter behandeling van dergelijke reacties dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn. Het vervolg van de behandeling mag plaatsvinden in de thuissituatie, maar de patiënt dient wel op de hoogte te zijn van de verschijnselen van overgevoeligheid en de stappen die genomen dienen te worden als dit optreedt. De plaats van injectie dient gevarieerd te worden om lipoatrofie te voorkomen. Voor aanwijzingen voor vernietigen, zie rubriek 6.6.

Behandeling kan worden gestart in de vroeg-folliculaire fase (dag 2-3 van de menstratiecyclus) of in het midden van de luteale fase (dag 21-23 van de menstratiecyclus of 5-7 dagen voor de verwachte start van de menstruatie). Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met gonadotrofines dient gestart te worden na ongeveer 2-4 weken behandeling met Triptofem. Ovarium respons dient klinisch gecontroleerd te worden (inclusief echo's van het ovarium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiol-spiegels) en op geleide hiervan moet de dosis van gonadotrofine worden aangepast. Als een voldoende aantal follikels een juiste grootte hebben bereikt, wordt de behandeling met Triptofem en gonadotrofines gestopt en wordt een enkelvoudige injectie van hCG toegediend om de finale follikelreiping in gang te zetten. Wanneer de downregulatie niet na 4 weken is bevestigd (bepaald door echo-documentatie van het loslaten van het endometrium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiol-

spiegels) dient het stopzetten van Triptofem te worden overwogen. De totale behandelingsduur is 4-7 weken. Tijdens gebruik met Triptofem dienen er ondersteunende maatregelen in de luteale fase te worden gegeven overeenkomstig het protocol van het medisch fertiliteitscentrum.

Speciale populatie

Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor patiënten met renale of hepatische functiestoornissen. Een klinische studie toonde aan dat het risico op cumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige renale en hepatische functiestoornissen klein is. (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Triptofem 0,1 mg/ml is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de-werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor gonadotrofine-vrijzettend hormoon (GnRH) of zijn analogen (zie rubriek 4.8)
- Zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stimulatie van de eierstokken dient alleen plaats te vinden onder strikte medische supervisie.

Het dient te worden bevestigd dat de patiënte niet zwanger is voordat triptoreline wordt voorgeschreven.

Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis heeft triptoreline een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 7-8 uur in vergelijking met 3-5 uur bij gezonde individuen. Ondanks deze verlengde blootstelling, is het niet te verwachten dat triptoreline in de bloedcirculatie aanwezig is op het moment van het overplaatsen van het embryo.

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid. Bij mannen duiden voorlopige data erop dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist het botmineraalverlies kan verminderen.

Bijzondere voorzorg is noodzakelijk bij patiënten met aanvullende risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoïden, familiegeschiedenis van osteoporose, ondervoeding).

Verlies van botmineraaldichtheid

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid van gemiddeld 1% per maand gedurende een behandelperiode van zes maanden. Elke 10% afname van de botmineraaldichtheid gaat gepaard met een twee- tot driemaal zo hoog risico van een fractuur.

Bij de meeste vrouwen duiden de op dit moment beschikbare gegevens erop dat het botverlies zich na het staken van de behandeling herstelt.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met bewezen osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoïden, erfelijke aanleg voor osteoporose, ondervoeding, bijv. anorexia nervosa). Aangezien een afname van de botmineraaldichtheid bij deze patiënten waarschijnlijk schadelijker is, dient behandeling met triptoreline op individuele basis te worden overwogen en alleen te worden ingesteld als de baten van de behandeling opwegen tegen het risico, na een zeer zorgvuldige inschatting. Aanvullende maatregelen dienen overwogen te worden om verlies van botmineraaldichtheid tegen te gaan.

In zeldzame gevallen kan behandeling met GnRH-agonisten de aanwezigheid aan het licht brengen van een eerder onbekend adenoom uitgaand van de gonadotrope cellen in de hypofyse. Deze patiënten kunnen zich presenteren met een hypofyseapoplexie, gekenmerkt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsverlies en oftalmoplegie.

Voor patiënten die worden behandeld met GnRH agonisten zoals triptoreline, is er een verhoogd risico op depressie (die ernstig kan zijn). Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze risico's en om de symptomen die zich met de

dienovereenkomstig te behandelen.

Stemmingswisselingen zijn gerapporteerd. Patiënten waarvan bekend is dat ze aan een depressie lijden, dienen tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Extra aandacht moet worden gegeven aan vrouwen met symptomen van een actieve allergische aandoening of een bekende voorgeschiedenis van allergische predispositie. Het wordt geadviseerd om Triptofem niet toe te dienen aan patiënten met een ernstige allergische aandoening. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zorgvuldig worden gechecked voor de behandeling om zwangerschap uit te sluiten.

Geassisteerde reproductietechnieken worden geassocieerd met een verhoogde kans op meerlingenzwangerschap, spontane abortus, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en congenitale afwijkingen. Deze risico's gelden ook bij gebruik van Triptofem 0,1 mg/ml als aanvullende therapie bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Het gebruik van Triptofem bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie kan het risico op het ovariële hyperstimulatie syndroom (OHSS) en ovariumcysten verhogen.

Folliculaire rekrutering, geïnduceerd door het gebruik van GnRH-analogen en gonadotrofinen, kan sterk verhoogd zijn bij een minderheid van de gepredisponeerde patiënten, in het bijzonder in het geval van polycysteus-ovariumsyndroom.

Ovariëel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS)

Evenals bij andere GnRH-analogen zijn er meldingen geweest van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) bij het gebruik van triptoreline in combinatie met gonadotrofinen.

OHSS is een medische conditie die zich onderscheidt van ongecompliceerde ovariumvergroting. OHSS is een syndroom dat zich kan manifesteren in verscheidene mate van ernst. Het bestaat uit een duidelijk vergroot ovarium, hoge serumspiegels sexsteroiden en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan resulteren in ophoping van vocht in de buik,- of longholte en zelden in de pericardiale holten.

De volgende symptomen worden gezien bij ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opgezette buik, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspnoe, oliguria en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Bij een klinische evaluatie kunnen hypovolemie, haemoconcentratie, verstoring van de elektrolytenbalans, ascites, haemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax, acute pulmonaire benauwdheid en thrombo-embolische gebeurtenissen.

Een overduidelijke ovariumrespons op een gonadotrofine behandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS tenzij hCG wordt toegediend om de ovulatie op gang te brengen. Daarom is het verstandig om in geval van OHSS geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren zich van geslachtsgemeenschap te onthouden of gedurende minstens 4 dagen niet-hormonale anticonceptiva te gebruiken. OHSS kan zich snel verder ontwikkelen (binnen 24 uur tot enkele dagen) tot een ernstige medische conditie, daarom dienen patiënten minstens 2 weken gevolgd te worden na toediening van hCG.

OHSS kan ernstiger zijn en langer duren als zwangerschap optreedt. Meestal treedt OHSS op nadat de hormonale behandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt in ernst 7 tot 10 dagen na behandeling. Normaal gesproken zal OHSS spontaan verdwijnen bij het begin van de menstruatie. Indien ernstige OHSS optreedt moet gonadotrofine-behandeling worden gestopt indien deze nog aan de gang is, de patiënt worden gehospitaliseerd en specifieke behandeling voor OHSS worden gestart b.v. door middel van bedrust, intraveneuze toediening van elektrolytoplossing of colloïden en heparine.

Dit syndroom treedt vaker op bij patiënten met polycystische ovaria. De kans op OHSS kan groter zijn wanneer GnRH agonisten in combinatie met gonadotrofines worden gebruikt dan wanneer gonadotrofines alleen worden gebruikt.

Ovariumcysten:

Ovariumcysten kunnen optreden in de beginfase van de behandeling met een GnRH agonist. Ze zijn meestal asymptomatisch en niet-functioneel.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosering, dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd voor deze indicatie.

Mogelijke interacties met algemeen gangbare geneesmiddelen waaronder geneesmiddelen die histamine kunnen vrijzetten, kunnen niet worden uitgesloten.

Wanneer triptoreline gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de afgifte van gonadotrofinen door de hypofyse beïnvloeden, is voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen om de hormonale status van de patiënt te controleren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Triptofem 0,1 mg/ml dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap, omdat gelijktijdig gebruik van GnRH-agonisten geassocieerd wordt met een theoretisch risico van abortus of foetale afwijkingen. Voorafgaand aan de behandeling dienen potentieel vruchtbare vrouwen zorgvuldig te worden onderzocht om zwangerschap uit te sluiten. Tijdens de behandeling dienen niet-hormonale anticonceptiemethoden toegepast te worden totdat de menses is teruggekeerd.

Indien een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van triptoreline, moet de behandeling worden gestaakt.

Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat het triptoreline-depot wordt gebruikt voor bevruchting.

Wanneer triptoreline wordt gebruikt onder deze omstandigheden is er geen klinisch bewijs dat een oorzakelijk verband suggereert tussen triptoreline en eventuele daarop volgende afwijkingen van de eicelontwikkeling, de zwangerschap of de uitkomst.

Zeer beperkte data over het gebruik van Triptofem tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen tot een verhoogd risico op congenitale malformaties. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van de farmacologische effecten, kunnen nadelige effecten op de zwangerschap en het nageslacht niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Triptofem dient niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Vanwege het farmacodynamische mechanisme, triptoreline beïnvloedt de vrouwelijke en mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.1 en 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter vanwege zijn farmacologische profiel heeft triptoreline waarschijnlijk geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid van de patiënt en op het vermogen van de patiënt om machines te bedienen.

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderd zijn als de patiënt last heeft van duizeligheid, slaperigheid of wazig zien, als bijwerkingen of als gevolg van de onderliggende ziekte.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt per orgaansysteem en frequentie:

- 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)

Frequent ($\geq 2\%$) gerapporteerde bijwerkingen die optraden tijdens behandeling met Triptofem 0,1 mg/ml in klinische studies, hetzij voor of tijdens co-administratie met gonadotrofines, zijn opgesomd in de tabel hieronder. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (27%), vaginale bloeding/spotting (24%), abdominale pijn (15%), ontstekingsreacties op de plaats van injectie (12%) en misselijkheid (10%).

Ervaring uit klinische studies

De volwassen populatie die deelnam aan klinische studies en behandeld werd met de triptoreline formulering met onmiddellijke afgifte omvatte 127 mannelijke patiënten die lijden aan prostaatkanker en gedurende 3 maanden

dagelijks behandeld werden en ongeveer 1000 vrouwen die In Vitro Fertilisatie protocollen ondergingen. De additionele gedetailleerde veiligheidservaringen die werden opgedaan tijdens de klinische studies uitgevoerd met de 1 maand en 3 maanden formuleringen van triptoreline bij mannen en vrouwen zijn ook opgenomen.

De algemene analyse van de veiligheidservaringen gemeld tijdens de klinische studies bevatten farmacologische klasse bijwerkingen bijvoorbeeld als gevolg van hypogonadotroop hypogonadisme of zo nu en dan initiële hypofyse-gonadale stimulatie.

orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis		
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid
Psychische stoornissen			stemmingswisseling, depressie	slapeloosheid, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		
Oogaandoeningen				Gezichtsverlies, wazig zicht
Bloedvataandoeningen		Opvliegers [#]		Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Opgezetten buik, braken		Abdominaal ongemak
Huid- en onderhuidaandoeningen				Hyperhidrose [#] , Pruritus, huiduitslag, angioedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn		Artralgie, Verlies van botmineraaldichtheid (zie rubriek 4.4), spierspasmen
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		Abortus		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding / spotting	Bekkenpijn, ovarieel hyperstimulatiesyndroom ^{**} , dysmenorroe, ovariumcyste [*]		Ovariumhypertrofie ^{**} , menorrhagie, metrorragie, vulvovaginale droogte, dyspareunie, pijnlijke borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ontsteking van de injectieplaats	Pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, griepachtige ziekte		Astenie, erytheem op de injectieplaats

Onderzoeken				Gewichtstoename, Verhoogde transaminasewaarden als SGOT, SGPT en GGT
-------------	--	--	--	--

Lichte tot ernstige opvliegers en hyperhidrose, waarvoor de behandeling meestal niet gestaakt hoeft te worden.

* Vaak (1%) worden ovariumcysten gemeld tijdens het begin van de behandeling met Triptofem.

** In het begin van de behandeling: Wanneer gebruikt om onvruchtbaarheid te behandelen, kan de combinatie met gonadotrofinen leiden tot het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ovariumhypertrofie, dyspneu, bekken- en/of buikpijn kunnen worden waargenomen (zie rubriek 4.4). Genitale bloeding, waaronder menorrhagie en metrorragie, kan optreden bij aanvang van de behandeling met Triptofem.

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

Overdosering bij de mens kan resulteren in een verlengde werkingsduur.

Geen bijwerkingen ten gevolge van een overdosering zijn gerapporteerd.

In geval van overdosering, dient de behandeling met Triptofem (tijdelijk) te worden gestopt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Triptoreline; Gonadotropine-vrijzettend hormoon-analogen, ATC-code: L02AE04

Triptoreline (acetaat) is een synthetisch decapeptide en een analoog van het natuurlijke hypothalamus hormoon GnRH. Triptoreline heeft een langere werkingsduur dan het natuurlijke GnRH en heeft een bifasisch effect op hypofyse-niveau. Na een initiële grote plotselinge verhoging in LH en FSH spiegels, verminderd het circulerend LH en FSH door een desensitisatie van de hypofyse GnRH-receptor, hetgeen resulteert in een duidelijke reductie van gonadenproductie. De exacte werkingsduur van Triptofem is niet vastgesteld maar de onderdrukking van de hypofyse blijft minimaal 6 dagen na staken van de toediening gehandhaafd. Na stoppen met Triptofem, treedt een verdere daling van circulerend LH op, waarbij de LH-spiegel na ongeveer 2 weken tot het basisniveau is teruggekeerd.

De Triptofem-geïnduceerde “down”-regulatie van de hypofyse kan de LH-piek voorkomen en daardoor de vroegtijdige ovulatie en/of folliculaire luteïnisering. Het gebruik van de “down”-regulatie door een GnRH-agonist verminderd de frequentie van onvolbrachte cycli en verbetert de zwangerschapsfrequentie bij geassisteerde reproductietechnieken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische data wijzen op een bijna 100% volledige systemische biobeschikbaarheid van triptoreline na subcutane toediening van Triptofem. De eliminatie-halfwaardetijd van triptoreline is ongeveer 3-5 uur, wat erop wijst dat triptoreline binnen 24 uur is geëlimineerd en daarom niet aanwezig zal zijn in de bloedcirculatie op het moment dat de overzetting van het embryo plaatsvindt. Metabolisatie tot kleinere peptiden en aminozuren gebeurt voornamelijk in de lever en nieren. Triptoreline wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine.

Klinische studies tonen aan dat het risico op cumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen klein is (dwz de halfwaardetijd is ongeveer 8 uur bij deze patiënten).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van triptoreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analoga, vanwege de specifieke regulatie van het endocriene systeem bij knaagdieren die afwijkt van de regulatie bij de mens. De invloed van triptoreline op het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend en de waarneming die bij ratten is gezien is niet relevant bij de mens.

Triptoreline is niet teratogeen maar er zijn aanwijzingen dat het een vertraging van de embryo-foetale ontwikkeling en een vertraging van de bevalling bij ratten veroorzaakt.

Preklinische gegevens tonen geen bijzondere nadelen voor mensen, gebaseerd op herhaalde dosistoxiciteits- en genotoxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
IJsazijn (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De spuit moet onmiddellijk gebruikt worden na het openen van de blister.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Triptofem 0,1 mg/ml kan tot 1 week buiten de koelkast bewaard worden, mits de bewaartemperatuur niet boven 25°C is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een voorgevulde wegwerpspuit (glas) met een afsluitdopje (chlorobutyl rubber), injecteersysteem (polystyreen), geïntegreerde naald en stijve naaldbeschermhuls.

Verpakkingsgrootten:

1x1, 2x1, 3x1, 6x1 en 24x1 ml voorgevulde spuit

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Injecteer de volledige inhoud van een voorgevulde wegwerpspuit subcutaan. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

KARMED HandelsgesmbH
Arsenal, Objekt 3, Top 15
1030 Wenen
Oostenrijk

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

Triptofem 0,1 mg/ml RVG 110636

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2013
Datum van laatste verlenging: 28 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 23 februari 2018