

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hidrasec 175 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 175 mg racecadotril.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 139,6 mg (0,4 mmol) watervrij lactose overeenkomend met 144,1 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte filmomhulde tablet zonder markering.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hidrasec is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen wanneer oorzakelijke behandeling niet mogelijk is.

Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Enkel voor volwassenen.

De eerste dag: er moet meteen één tablet worden ingenomen, ongeacht het tijdstip van de dag. Daarna, afhankelijk van het tijdstip van de eerste inname, mogen tot maximaal 2 tabletten worden ingenomen verdeeld over de dag, waarbij de eerste tablet wordt gerekend in het totaal van 2 tabletten. De tabletten moeten bij voorkeur voor de maaltijd worden ingenomen. De volgende dagen moet één tablet 's morgens en één tablet 's avonds worden ingenomen, dat wil zeggen 2 tabletten per dag, bij voorkeur voor de maaltijd.

De behandeling moet worden voorgezet tot er twee normale stoelgangen worden waargenomen.

De behandeling mag niet langer duren dan 7 dagen.

Speciale populaties:

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van racecadotril 175 mg filmomhulde tabletten bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Meer geschikte formuleringen van racecadotril geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten moeten worden gebruikt, zoals granulaat voor orale suspensie.

##### *Ouderen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

##### Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik. Doorslikken met een glas water.

### 4.3 Contra-indicaties

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van Hidrasec 175 mg wijzigt de gebruikelijke rehydratatieschema's en dieetmaatregelen niet.

De aanwezigheid van bloed of etter in de stoelgang en koorts kan wijzen op invasieve bacteriën als oorzaak van de diarree of op aanwezigheid van een andere ernstige ziekte.

Racecadotril werd evenmin getest bij met antibiotica-geassocieerde diarree; daarom mag racecadotril onder deze omstandigheden niet worden toegediend.

Chronische diarree is niet voldoende onderzocht met dit geneesmiddel.  
De biologische beschikbaarheid kan verminderen bij patiënten die lang braken.

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Die patiënten moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 5.2).

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat 139,6 mg (0,4 mmol) watervrij lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### *Overgevoeligheid*

Huidreacties werden gemeld bij gebruik van het product. Deze zijn in de meeste gevallen licht en vereisen geen behandeling. In sommige gevallen kunnen ze echter ernstig en zelfs levensbedreigend zijn. Een verband met racecadotril kan niet volledig worden uitgesloten. Bij ernstige huidreacties moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem werd gemeld bij patiënten met racecadotril. Dit kan zich ten allen tijde tijdens de behandeling voordoen.

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen en de slijmvliezen kan zich voordoen. Als er sprake is van angio-oedeem geassocieerd met een obstructie van de bovenste luchtwegen, zoals de tong, glottis en/of larynx, dient er onmiddellijk te worden gestart met een spoedbehandeling. Het gebruik van racecadotril dient te worden gestaakt en de patiënt moet onder streng medisch toezicht staan en dit dient te worden voortgezet tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen. Racecadotril mag niet opnieuw worden geïntroduceerd.

#### *Bradykinine-angio-oedeem:*

Racecadotril of sommige therapeutische klassen veroorzaken waarschijnlijk een vasculaire reactie zoals angio-oedeem van het gezicht en de hals, als gevolg van de remming van de afbraak van bradykinine.

De gevolgen van angio-oedeem kunnen soms fataal zijn als gevolg van luchtwegobstructie. Angio-oedeem kan onafhankelijk van een gelijktijdige associatie tussen deze geneesmiddelen optreden als de patiënt eerder is blootgesteld aan een van de twee protagonisten. Er moet worden gezocht naar de geschiedenis van het optreden van dit effect en het is nodig om de noodzaak van het mogelijk optreden van dit type associatie te bepalen.

De combinatie van racecadotril met sommige geneesmiddelen die de concentratie van bradykinine verhogen, in het bijzonder angiotensine-converterende enzymremmers (ACE) (bijv. perindopril en ramipril) verhoogt het risico op het veroorzaken van bradykinine-angio-oedeem (zie rubriek 4.5). Daarom is een zorgvuldige risico-batenbeoordeling vereist voordat de behandeling met racecadotril wordt gestart bij patiënten die angiotensine-converterende enzymremmers (ACE) gebruiken (zie rubriek 4.5).

#### Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's):

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen optreden die duiden op DRESS, moet racecadotril onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt DRESS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van racecadotril, mag de behandeling met racecadotril bij deze patiënten niet worden hervat.

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

##### **GENEESMIDDELEN, BRADYKININE EN ANGIO-OEDEEM**

Bepaalde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen kunnen een vasculaire reactie veroorzaken, zoals angio-oedeem van het gezicht en de hals, als gevolg van remming van de afbraak van bradykinine. De vaakst betrokken geneesmiddelen zijn ACE-remmers (bijv. perindopril, ramipril), en in mindere mate angiotensine II-antagonisten (bijv. candesartan, irbesartan), mTORi-immunosuppressiva, antidiabetica van de gliptineklasse, racecadotril, estramustine, sacubitril en recombinant alteplase.

De gevolgen van angio-oedeem kunnen soms fataal zijn vanwege luchtwegobstructie. Angio-oedeem kan optreden onafhankelijk van een gelijktijdige combinatie van deze geneesmiddelen, als de patiënt eerder aan een van beide geneesmiddelen is blootgesteld. Er moet naar een geschiedenis van dit effect worden gezocht en de behoefte aan een dergelijke combinatie moet worden beoordeeld.

##### **Niet aanbevolen combinaties (zie ook rubriek 4.4)**

+ Andere geneesmiddelen die risico geven op bradykinine angio-oedeem (zie rubriek GENEESMIDDELEN, BRADYKININE EN ANGIO-OEDEEM).

##### **Overige**

Bij de mens verandert een gelijktijdige behandeling met racecadotril en loperamide of nifuroxazide de kinetiek van racecadotril niet.

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

##### **Zwangerschap:**

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van racecadotril bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, vruchtbaarheid, de embryonale/foetale ontwikkeling, de geboorte/bevalling of de postnatale ontwikkeling. Aangezien er echter geen specifieke klinische studies bestaan, mag racecadotril niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

##### **Borstvoeding:**

Bij gebrek aan informatie over de excretie van racecadotril in moedermelk mag Hidrasec 175 mg niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

##### **Vruchtbaarheid:**

Vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met racecadotril bij mannelijke en vrouwelijke ratten toonde geen impact op de vruchtbaarheid.

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

Racecadotril heeft weinig of geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er zijn gegevens van klinische studies beschikbaar over 2193 volwassen patiënten met acute diarree die werden behandeld met racecadotril en 282 die werden behandeld met placebo.

De volgende bijwerkingen zijn vaker opgetreden met racecadotril dan met placebo of werden gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gemelde bijwerkingen worden in onderstaande tabel weergegeven. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de primaire systeem / orgaanklasse van MedDRA. Binnen elke systeem / orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen werd volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld (zie rubriek 4.4).

Systeem / orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, erytheem
	Niet bekend	Erythema multiforme, oedeem van de tong, oedeem van het gezicht, oedeem van de lippen, oedeem van het ooglid, angio-oedeem, urticaria, erythema nodosum, papuleuze uitslag, prurigo, pruritus, toxische huidruptie, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Stoornissen van het immuunsysteem	Niet bekend	Anafylactische shock

#### 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**

Bij volwassenen werden eenmalige doses van meer dan 2 g toegediend (wat overeenkomt met 20-maal de therapeutische dosering) en er werden geen schadelijke effecten beschreven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: andere middelen tegen diarree, ATC-code: A07XA04.

Racecadotril is een prodrug die moet worden gehydrolyseerd tot de werkzame metaboliet thiorfan. Dit is een remmer van enkefalinase, een celmembraanpeptidase-enzym, dat zich in verschillende weefsels bevindt, vooral in het epitheel van de dunne darm. Dit enzym draagt bij aan zowel de hydrolyse van exogene peptiden als endogene peptiden zoals enkefalines. Racecadotril beschermt enkefalines tegen enzymatische degradatie waardoor hun actie ter hoogte van de enkefalinergische synapsen in de dunne darm wordt verlengd en de hypersecretie vermindert.

Racecadotril is een actieve stof die enkel de darmsecretie remt. Het vermindert de intestinale hypersecretie van water en elektrolyten veroorzaakt door het cholera-toxine of ontsteking en heeft geen

effecten op de basale secretieactiviteit. Racecadotril heeft een snel effect op de diarree zonder de duur van de darmtransit te wijzigen.

Racecadotril veroorzaakt geen uitzetting van het abdomen. Tijdens zijn klinische ontwikkeling veroorzaakte racecadotril secundaire constipatie met dezelfde frequentie als de placebo. Bij toediening via orale weg is de activiteit louter perifeer, zonder effecten op het centrale zenuwstelsel.

Een gerandomiseerde crossover studie toonde aan dat 100 mg racecadotril bij therapeutische dosis (1 capsule) of bij een hogere dosis (4 capsules) geen QT/QTc-verlenging induceerde bij 56 gezonde vrijwilligers (in tegenstelling tot moxifloxacin, gebruikt als positieve controle).

#### Klinische werkzaamheid

Racecadotril 175 mg filmomhulde tabletten, tweemaal daags toegediend (T = 175,  $n_{\text{totaal}} = 227$ ), en 100 mg-capsules driemaal daags toegediend (C100,  $n_{\text{totaal}} = 229$ ), werden vergeleken voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen, in 2 gerandomiseerde studies (P05-12 en P04-02).

In studie P05-12 was het gemiddelde aantal ontlastingen in de laatste 24 uur voorafgaand aan deelname aan de studie 5 in de T175 ( $n = 117$ ) en 5,5 in de C100 ( $n = 118$ ) behandelingsgroep. De gemiddelde duur van de diarree voorafgaand aan deelname aan de studie was respectievelijk 29,5 en 29,3 uur in de behandelingsgroepen.

In studie P04-02 was het gemiddelde aantal ontlastingen in de laatste 24 uur voorafgaand aan deelname 5,2 in de T175 ( $n = 110$ ) en 5,3 in de C100 ( $n = 111$ ) behandelingsgroep. De gemiddelde duur van de diarree voorafgaand aan deelname was respectievelijk 32,6 en 31,3 uur in de behandelingsgroepen.

De volgende tabel geeft het gemiddelde aantal diarree-ontlastingen (“number of diarrheic stools”, NDS, belangrijkste studie-eindpunt) weer en de mediane duur van de diarree (DD) episodes vanaf inclusie in de studie tot volledig herstel van diarree voor elk onderzoek en elke behandelarm:

	P05-12 Studie		P04-02 Studie	
	Gemiddelde NDS	Mediane DD (uur)	Gemiddelde NDS	Mediane DD (uur)
C100	6	33	6,2	17,5
T175	4	24	4	13,7

Een meta-analyse van de 2 studies werd uitgevoerd: uitgaande van een waargenomen gemiddeld aantal diarree-ontlastingen (NDS) van 5,96 in de laatste 24 uur voor aanvang van de studie was de waargenomen NDS van inclusie tot herstel 4 in T175-behandelde patiënten ( $n_{\text{totaal}} = 227$ ) en 6 in de C100-behandelde patiënten ( $n_{\text{totaal}} = 229$ ) (verschil = -2,0 [p25-p75: -3,21, -0,78] ( $P < 0,001$ )). De mediane DDs van inclusie tot herstel waren respectievelijk 20 uur (T175) en 26 uur (C100), met een hazard ratio T175/C100 van 0,73 (95% BI: 0,60-0,88),  $p = 0,001$ ). Vandaar dat diarree sneller herstelde bij patiënten die behandeld werden met T175 in vergelijking met patiënten die behandeld werden met C100.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening wordt racecadotril snel geabsorbeerd.

De blootstelling bij steady-state is vergelijkbaar met de blootstelling na een enkelvoudige dosis.

De biologische beschikbaarheid van racecadotril verandert niet door voedsel, maar de piekactiviteit wordt met ongeveer anderhalf uur vertraagd.

### Distributie

Na een orale toediening van  $^{14}\text{C}$ -gemerkt racecadotril aan gezonde vrijwilligers was de racecadotrilconcentratie in het plasma meer dan 200 maal hoger dan in de bloedcellen en 3 maal hoger dan in volledig bloed. Bijgevolg bond het geneesmiddel niet in grote mate aan de bloedcellen.

De distributie van radioactieve koolstof in andere lichaamsweefsels was matig, zoals aangegeven door het gemiddelde schijnbare distributievolume in plasma van 66,4 l/kg.

90% van de werkzame metabooliet van racecadotril, thiorphan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, bindt aan plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine.

De farmacologische eigenschappen van racecadotril veranderen niet bij herhaalde doseringen of bij toediening aan ouderen. De duur en de mate van het effect van racecadotril zijn dosisafhankelijk. De tijd tot piek plasma-enkefalinase is ongeveer 2 uur en komt overeen met een remming van 75% bij een dosis van 100 mg. Bij een dosis van 100 mg is de duur van remming van het plasma-enkefalinase ongeveer 8 uur.

#### Biotransformatie

De biologische halfwaardetijd van racecadotril, gemeten aan de hand van de remming van het plasma-enkefalinase, is ongeveer 3 uur. Racecadotril wordt snel gehydrolyseerd tot thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, de werkzame metabooliet, die zelf wordt omgezet in inactieve metabolieten, geïdentificeerd als sulfoxide van S-methylthiorphan, S-methylthiorphan, 2-methaansulfinylmethylpropionzuur en 2-methaansulfanylmethylpropionzuur die allen gevormd worden bij meer dan 10% van de systemische blootstelling van het moedergeneesmiddel.

Bijkomende minder belangrijke metabolieten worden ook gedetecteerd en gekwantificeerd in de urine en de feces.

Herhaalde toediening van racecadotril veroorzaakt geen accumulatie in het lichaam.

In-vitro-gegevens geven aan dat racecadotril/thiorphan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten de belangrijkste isovormen van de CYP-enzymen 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 en 2C19 niet in die mate inhiberen dat het klinisch relevant zou zijn.

In-vitro-gegevens wijzen erop dat racecadotril/thiorphan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten de isovormen van de CYP-enzymen (3A-familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familie, 2E1) en de UGT-conjugerende enzymen niet in een mate induceren die klinisch relevant is.

Racecadotril verandert niet de eiwitbinding van sterk eiwitgebonden werkzame stoffen zoals tolbutamide, warfarine, nifluminezuur, digoxine of fenytoïne.

Bij patiënten met leverfalen [cirrose, graad B van de classificatie van Child-Pugh] vertoonde het kinetische profiel van de werkzame metabooliet van racecadotril eenzelfde  $T_{max}$  en  $T_{1/2}$  en een lagere  $C_{max}$  (-65%) en AUC (-29%) dan bij gezonde proefpersonen.

Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring 11-39 ml/min) vertoonde het kinetische profiel van de werkzame metabooliet van racecadotril een lagere  $C_{max}$  (-49%) en een hogere AUC (+16%) en  $T_{1/2}$  dan bij gezonde proefpersonen (creatinineklaring >70 ml/min).

In de pediatische populatie waren de farmacokinetische resultaten vergelijkbaar met deze van de volwassen populatie, die na toediening een  $C_{max}$  bereikte van 2,5 uur. Er is geen accumulatie na toediening van meerdere doses wanneer deze iedere 8 uur toegediend worden gedurende 7 dagen.

#### Eliminatie

Racecadotril wordt geëlimineerd als werkzame en inactieve metabolieten. De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk door de nieren (81,4%) en in veel mindere mate met de stoelgang (ongeveer 8%). De pulmonaire route is niet significant (minder dan 1% van de dosis).

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

Chronische 4-weken-durende toxiciteitstudies bij apen en honden, die relevant zijn voor de behandelingsduur bij de mens, toonden geen effect bij doseringen tot 1250 mg/kg/dag en 200 mg/kg, wat overeenkomt met een veiligheidsmarge van respectievelijk 625 en 62 (vs. de mens).

Racecadotril was niet immunotoxisch bij muizen die voor maximaal een maand racecadotril toegediend kregen.

Apen die langer blootgesteld (1 jaar) werden, vertoonden gegeneraliseerde infecties en een verminderde antistofrespons op vaccinatie bij een dosering van 500 mg/kg/dag en geen infectie/immunosuppressie bij 120 mg/kg/dag.

Bij honden die 200 mg/kg/dag kregen gedurende 26 weken zijn eveneens enkele infectieparameters/ immuunparameters aangetast. De klinische relevantie is niet bekend (zie rubriek 4.8).

Er werden geen mutagene of clastogene effecten gezien in de standaard in-vitro- en in-vivo-testen. Carcinogeniciteitstesten werden niet uitgevoerd met racecadotril aangezien het geneesmiddel verstrekt wordt voor korte-termijnbehandeling.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken (vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, pre- en postnatale ontwikkeling (inclusief functioneren van de moeder), embryo-foetale ontwikkelingsstudies) hebben geen speciale effecten van racecadotril onthuld.

Andere preklinische effecten (bijvoorbeeld ernstige aplastische anemie, verhoogde diurese, ketonurie, diarree) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende boven de maximale humane blootstelling lagen. Hun klinische relevantie is onbekend.

Andere onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie hebben geen schadelijke effecten van racecadotril op het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculaire systeem en de ademhalingsfunctie aangetoond.

Bij dieren versterkte racecadotril de effecten van butylhyoscine op de darmtransit en het anticonvulsieve effect van fenytoïne.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Lactosemonohydraat

Calciumcarmellose

Hydroxypropylcellulose

Microkristallijn cellulose

Voorgegelatiniseerd maiszetmeel

Magnesiumstearaat

#### Coating

OPADRY wit (polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk)

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

3, 6 of 12 filmomhulde tabletten (PVC-PVDC/ Aluminium blisterverpakking).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BIOPROJET PHARMA

9, rue rameau

75002 Parijs

Frankrijk

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

RVG 122783

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 maart 2024