

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budenofalk 4 mg zetpillen

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 4 mg budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil

Witte, torpedovormige zetpillen (met een lengte van ongeveer 2 cm) met een glad oppervlak.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van lichte tot matige acute colitis ulcerosa, beperkt tot het rectum (proctitis ulcerosa), bij volwassen patiënten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis is één zetpil van 4 mg budesonide.

##### Wijze van toediening

Uitsluitend voor rectale toediening.

Budenofalk 4 mg zetpillen moeten bij het slapengaan worden toegediend. Indien mogelijk moeten de darmen vóór toediening van Budenofalk 4 mg zetpillen worden geledigd om de beste resultaten te verkrijgen.

##### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling wordt door de arts bepaald. In het algemeen geldt dat een acute episode na 6 tot 8 weken vermindert. Na die periode mogen Budenofalk 4 mg zetpillen niet meer worden gebruikt.

##### Speciale populaties

###### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over patiënten met nierinsufficiëntie. Omdat budesonide slechts in geringe mate via de nieren wordt uitgescheiden, mogen patiënten met lichte tot matige insufficiëntie worden behandeld met dezelfde doses als patiënten zonder nierinsufficiëntie. Hoewel niet verwacht wordt dat de farmacokinetiek van budesonide verandert bij patiënten met nierinsufficiëntie, moet het product bij gebrek aan verdere gegevens met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

### *Leverinsufficiëntie*

Budenofalk 4 mg zetpillen zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het product bij deze patiënten wordt toegediend (zie ook rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### *Ouderen (> 65 jaar)*

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen. Ervaring met het gebruik van Budenofalk 4 mg zetpillen bij ouderen is echter beperkt.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Budenofalk 4 mg zetpillen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Levercirrose

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom, cataracten, een familieanamnese van diabetes, een familieanamnese van glaucoom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroiden bijwerkingen kunnen hebben.

Systemische effecten van glucocorticosteroiden kunnen optreden. Dergelijke effecten kunnen onder andere Cushing-syndroom, onderdrukking van de bijnierschorsfunctie, verminderde botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en een grote verscheidenheid aan psychische/gedragseffecten zijn (zie rubriek 4.8).

### Infectie

Onderdrukking van de inflammatoire respons en immuunfunctie verhoogt de vatbaarheid voor infecties en de ernst daarvan. Het risico van verergering van bacteriële, schimmel-, amoëbe- en virale infecties tijdens behandeling met glucocorticosteroiden moet zorgvuldig overwogen worden. De klinische presentatie kan vaak atypisch zijn en ernstige infecties zoals septikemie en tuberculose kunnen gemaskeerd worden en daardoor een gevorderd stadium bereiken alvorens ze herkend worden.

### Waterpokken

Waterpokken is een specifieke zorg omdat deze normaal lichte ziekte fataal kan zijn bij patiënten met immunosuppressie. Patiënten van wie niet zeker is dat ze waterpokken hebben gehad, moet geadviseerd worden om nauw persoonlijk contact met waterpokken of herpes zoster te vermijden en om, wanneer ze blootgesteld zijn, zich dringend medisch te laten onderzoeken. Wanneer de patiënt een kind is, dan moeten de ouders bovenstaand advies krijgen. Passieve immunisatie met varicella-zoster-immunoglobuline (VZIG) is noodzakelijk bij blootgestelde niet-immune patiënten die systemische glucocorticosteroiden krijgen of deze in de afgelopen 3 maanden gebruikt hebben. Deze immunisatie moet gegeven worden binnen 10 dagen na blootstelling aan waterpokken. Wanneer de diagnose waterpokken gesteld is, vraagt de ziekte specialistische zorg en dringende behandeling. De glucocorticosteroiden mogen niet gestaakt worden en de dosis moet mogelijk verhoogd worden.

### Mazelen

Immuungecompromitteerde patiënten die in contact zijn geweest met mazelen moeten, indien mogelijk, zo snel mogelijk na de blootstelling normale immunoglobuline krijgen.

### Vaccins

Levende vaccins mogen niet gegeven worden aan personen die chronisch glucocorticosteroiden gebruiken. De antistofrespons op andere vaccins kan verminderd zijn.

### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Gebaseerd op de ervaring met patiënten in een vergevorderd stadium van primaire biliare cholangitis (PBC) met levercirrose wordt een verhoogde systemische beschikbaarheid van budesonide verwacht bij alle patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Desondanks was budesonide in dagelijkse orale doses van 9 mg veilig en werd het goed verdragen bij patiënten met een leverziekte zonder levercirrose. Voor Budenofalk 4 mg zetpillen is geen specifieke dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een niet-cirrotische leverziekte of slechts een licht verminderde leverfunctie.

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Hoewel niet verwacht wordt dat de farmacokinetiek van budesonide verandert bij patiënten met nierinsufficiëntie, moet het product bij gebrek aan verdere gegevens met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

### Visusstoornis

Visusstoornis is gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

### Invloed op serologisch onderzoek

Omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan zijn door de behandeling met budesonide, kan een ACTH-stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) geven.

### *Ouderen (> 65 jaar)*

Er moet rekening mee worden gehouden dat bijwerkingen vaker kunnen voorkomen bij oudere patiënten. Daarom moeten oudere patiënten nauwlettend worden gemonitord op bijwerkingen.

### Overige

Glucocorticosteroiden kunnen een onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten een chirurgische ingreep moeten ondergaan of een andere stresssituatie moeten doorstaan en onderdrukking van de bijnieren wordt vermoed, is supplementaire systemische behandeling met glucocorticosteroiden aanbevolen.

Behandeling met Budenofalk 4 mg zetpillen leidt tot lagere systemische steroïdenwaarden dan bij een conventionele behandeling met orale glucocorticosteroiden met systemisch werkende corticoïden. Overschakeling van een andere behandeling met glucocorticosteroiden kan ertoe leiden dat symptomen die verband houden met de wijziging in systemische steroïdenwaarden, terugkeren.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

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

### Farmacodynamische interacties

#### Hartglycosiden

De werking van de glycoside kan worden versterkt door een kaliumtekort, wat een mogelijke en bekende bijwerking is van glucocorticoiden.

### Saluretica

Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden kan leiden tot een verhoogde uitscheiding van kalium en verergering van hypokaliëmie.

### Farmacokinetische interacties

#### Cytochroom P450

##### *CYP3A4-remmers*

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder producten die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen verhoogt. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen van corticosteroiden.

Bij gelijktijdige toediening van ketoconazol 200 mg eenmaal daags oraal namen de plasmaconcentraties van budesonide (een enkelvoudige dosis van 3 mg) ongeveer 6-voudig toe. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, namen de concentraties ongeveer 3-voudig toe. Omdat er niet voldoende gegevens zijn om dosisaanbevelingen te doen, moet de combinatie vermeden worden.

Andere sterke remmers van CYP3A4 zoals ritonavir, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap geven waarschijnlijk ook aanleiding tot een aanzienlijke toename van de plasmaconcentraties van budesonide. Daarom moet gelijktijdige toediening van budesonide vermeden worden.

##### *CYP3A4-inductoren*

Verbindingen of geneesmiddelen zoals carbamazepine en rifampicine, die CYP3A4 induceren, kunnen de systemische, maar ook de lokale blootstelling aan budesonide in het darmslijmvlies reduceren. Een aanpassing van de dosis budesonide kan nodig zijn.

##### *CYP3A4-substraten*

Verbindingen of geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen competitie aangaan met budesonide. Dit kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van budesonide wanneer de competitie plaatsvindt met een stof die een sterkere affiniteit heeft voor CYP3A4, of – wanneer budesonide sterker bindt aan CYP3A4 – tot een verhoogde plasmaconcentratie van de concurrerende stof. Een dosisaanpassing/-reductie van dit geneesmiddel kan dan noodzakelijk zijn.

Verhoogde plasmaconcentraties en toegenomen effecten van glucocorticosteroiden zijn gemeld bij vrouwen die ook oestrogenen of orale anticonceptiva kregen, maar dit is niet waargenomen met orale laaggedoseerde combinatieanticonceptiva.

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

### Zwangerschap

Toediening tijdens de zwangerschap moet vermeden worden, tenzij er dringende redenen zijn voor een behandeling met Budenofalk 4 mg zetpillen. Er zijn weinig gegevens over zwangerschapsuitkomsten na orale toediening van budesonide aan mensen. Hoewel gegevens over het gebruik van budesonide per inhalatie tijdens een groot aantal blootgestelde zwangerschappen niet duiden op schadelijke effecten, is de verwachte maximale plasmaconcentratie van budesonide hoger bij de behandeling met Budenofalk 4 mg zetpillen vergeleken met budesonide per inhalatie. Bij drachtige dieren is gebleken dat budesonide, net zoals andere glucocorticosteroiden, afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is niet vastgesteld.

### Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk (gegevens over de uitscheiding na gebruik per inhalatie zijn beschikbaar). Desondanks worden na toediening van Budenofalk 4 mg zetpillen binnen het therapeutische bereik slechts geringe effecten verwacht op het kind dat borstvoeding krijgt. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt, of dat behandeling met budesonide moet

worden gestaakt of ervan moet worden afgezien, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van budesonide op de vruchtbaarheid bij mensen. In dieronderzoek werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed na behandeling met budesonide (zie rubriek 5.3).

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

Budenofalk 4 mg zetpillen hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties worden gedefinieerd als 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 ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in klinische onderzoeken met Budenofalk 4 mg zetpillen:

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Soms</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Bijnierinsufficiëntie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Overmatig blozen
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		Buikpijn, flatulentie, pancreatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Rash
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Menstruatiestoornis, onregelmatige menstruatie
<i>Onderzoeken</i>	Cortisol verlaagd	

De volgende bekende bijwerkingen van de therapeutische klasse (corticosteroiden, budesonide) kunnen ook optreden met Budenofalk 4 mg zetpillen (frequentie niet bekend):

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Verhoogd risico op infectie
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Cushing-syndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypokaliëmie, hyperglykemie
<i>Psychische stoornissen</i>	Depressie, prikkelbaarheid, euforie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, agressie
<i>Oogaandoeningen</i>	Glaucoom, cataract, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Verhoogd risico op trombose, vasculitis, hypertensie
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Dyspepsie, maag- en duodenumulcera, constipatie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Allergisch exantheem, petechiae, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis, ecchymose
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Myalgie, artralgie, spierzwakte, spiertrekkingen, osteoporose, osteonecrose
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Malaise, vermoeidheid

Deze bijwerkingen zijn kenmerkend voor systemische glucocorticosteroiden. Het optreden van deze bijwerkingen is afhankelijk van de dosering, de behandelingsduur, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere glucocorticosteroiden en individuele gevoeligheid.

Als gevolg van de lokale werking is het risico op systemische bijwerkingen van Budenofalk 4 mg zetpillen in het algemeen lager dan bij gebruik van systemisch werkzame glucocorticosteroiden.

#### 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**

In geval van een kortdurende overdosering is geen spoedeisende medische behandeling vereist. Er is geen specifiek antidotum. Een daaropvolgende behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: diarreeremmers, intestinale ontstekingsremmende/anti-infectieuze middelen, lokaal werkende corticosteroiden, ATC-code: A07EA06

#### Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van budesonide bij de behandeling van colitis/proctitis ulcerosa is niet volledig bekend. Gegevens uit klinisch farmacologisch onderzoek en gecontroleerde klinische onderzoeken geven de sterke aanwijzing dat het werkingsmechanisme van budesonide vooral gebaseerd is op een lokale werking in de darm. Budesonide is een glucocorticosteroid met een groot lokaal ontstekingsremmend effect.

#### Klinische werkzaamheid

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, klinisch fase III-onderzoek (BUS-4/UCA) vergeleek een rectale behandeling met Budenofalk 4 mg zetpillen (BUS-groep) met Budenofalk 2 mg schuim voor rectaal gebruik (BUF-groep) bij de behandeling van patiënten met lichte tot matige actieve proctitis ulcerosa. 577 volwassen patiënten werden (1:1) gerandomiseerd en kregen gedurende acht weken ofwel 4 mg budesonide eenmaal daags in de vorm van een zetpil of 2 mg budesonide eenmaal daags in de vorm van schuim voor rectaal gebruik. De coprimaire werkzaamheidseindpunten waren klinische remissie (gedefinieerd als gemodificeerde UC-DAI-scores voor stoelgangfrequentie = 0 of 1 en voor rectale bloeding = 0) en slijmvliësgenezing (gedefinieerd als gemodificeerde UC-DAI-subscore voor uiterlijk van het slijmvlies = 0 of 1). In de per-protocol-analyse (PPS) bereikten 197 van de 250 patiënten (78,8%) die BUS gebruikten en 194 van de 261 patiënten (74,3%) die BUF gebruikten klinische remissie (volledige analyseset (FAS, *full analysis set*): 211 van de 281 patiënten (75,1%) in de BUS-groep en 204 van de 290 patiënten (70,3%) in de BUF-groep). Het percentage patiënten met slijmvliësgenezing in de BUS-groep bedroeg 81,2% (PPS; 203 van de 250 patiënten) vergeleken met 81,2% (PPS; 212 van de 261 patiënten) in de BUF-groep (FAS: 214 van de 281 patiënten (76,2%) in de BUS-groep vs. 220 van de 290 patiënten (75,9%) in de BUF-groep).

Vergeleken met de uitgangssituatie waren de ochtendwaarden voor cortisol aan het einde van de behandeling statistisch significant verlaagd in beide behandelingsgroepen van onderzoek BUS-4/UCA, waarbij er een grotere verlaging was in de 4 mg BUS-groep dan in de 2 mg BUF-groep. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

Bij een vergelijking tussen toediening van de zetpil 's ochtends of 's avonds bestond een overduidelijke voorkeur voor de toediening 's avonds ( $p = 0,03$ ), met een verschil in het responspercentage van 10,7% voor slijmvliesgenezing.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na rectale toediening van Budenofalk 4 mg zetpillen bij gezonde personen vertoonde budesonide een mediane vertragingstijd van 0 uur en een tijd-tot-piekplasmaconcentratie van 3,50 uur. De gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) was 2,39 ng/ml en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd-curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) was 17,0 uur\*ng/ml.

Herhaalde toediening van Budenofalk 4 mg zetpillen eenmaal daags gedurende 6 dagen bij gezonde personen leidde niet tot accumulatie; de  $C_{max}$  was 2,65 ng/ml en de AUC in het doseringsinterval van 24 uur ( $AUC_{0-\tau}$ ) was 15,4 uur\*ng/ml.

### Distributie

Budesonide heeft een groot distributievolume (ca. 3 l/kg). De plasma-eiwitbinding ligt gemiddeld tussen 85 en 90%.

### Biotransformatie

Budesonide ondergaat uitgebreide biotransformatie in het darmslijmvlies en de lever naar metabolieten met een lage glucocorticosteroidactiviteit. De glucocorticosteroidactiviteit van de belangrijkste metabolieten, 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide.

### Eliminatie

De mediane eliminatiehalfwaardetijd van budesonide na rectale toediening is 3,97 uur bij gezonde personen. Budesonide heeft een hoge klaringssnelheid van ongeveer 80 l/uur.

Klaring als ongewijzigd budesonide via renale eliminatie bedraagt minder dan 1% van de toegediende dosis.

Een leeftijdsgebonden daling van de eliminatiesnelheid werd waargenomen na rectale toediening van budesonide.

### Leverinsufficiëntie

Een relevant deel van budesonide wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd in de lever. De systemische blootstelling aan budesonide is aanzienlijk verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Er is geen onderzoek uitgevoerd met Budenofalk 4 mg zetpillen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens in acute, subchronische en chronische toxicologische onderzoeken met budesonide toonden atrofie van de thymus en de bijnierschors, en een vermindering van met name het aantal lymfocyten.

Budesonide had geen mutagene effecten in een aantal in-vitro- en in-vivo-onderzoeken.

Een licht verhoogd aantal basofiele hepatische foci werd gezien in chronische onderzoeken met budesonide in ratten, en in carcinogeniciteitsonderzoeken is een verhoogde incidentie waargenomen van primaire hepatocellulaire neoplasmata, astrocytomen (bij mannelijke ratten) en borsttumoren (bij vrouwelijke ratten). Deze tumoren zijn waarschijnlijk het gevolg van de specifieke steroidreceptorwerking, een verhoogde metabole belasting en anabole effecten op de lever; deze effecten zijn ook bekend uit onderzoeken in ratten met andere glucocorticosteroiden en zijn daarom een klasse-effect in deze soort.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten. Aangetoond is dat budesonide, net als andere glucocorticosteroiden, bij drachtige dieren foetale dood en afwijkingen in de foetale ontwikkeling (kleiner nestje, intra-uteriene groeiachterstand van foetussen en skeletafwijkingen) veroorzaakt. Van sommige glucocorticosteroiden zijn er meldingen geweest van een gespleten verhemelte bij dieren. De klinische relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet vastgesteld (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ascorbylpalmitaat E 304(i)  
Hard vet

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C.

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

Witte, lostrekbare strips van PVC/LDPE of PVC/PVdC/LDPE.  
Verpakkingsgrootten met 12, 30 of 60 zepillen.

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

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

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**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Duitsland

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

RVG 128628



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2022

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

Laatste wijziging betreft de opmaak: 16 januari 2024