

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Sandoz tablet 200, tabletten 200 mg  
Aciclovir Sandoz tablet 400, tabletten 400 mg  
Aciclovir Sandoz tablet 800, tabletten 800 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aciclovir Sandoz tablet 200 bevat per tablet 200 mg aciclovir  
Aciclovir Sandoz tablet 400 bevat per tablet 400 mg aciclovir  
Aciclovir Sandoz tablet 800 bevat per tablet 800 mg aciclovir

Hulpstof met bekend effect:

Aciclovir Sandoz tablet 200 bevat per tablet 35 mg lactose (als monohydraat)  
Aciclovir Sandoz tablet 400 bevat per tablet 70 mg lactose (als monohydraat)  
Aciclovir Sandoz tablet 800 bevat per tablet 140 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Aciclovir Sandoz tablet 200: witte, ronde tablet met een breukgleuf aan één zijde van de tablet.  
Aciclovir Sandoz tablet 400: witte, biconvexe, ronde tablet met een breukgleuf aan één zijde van de tablet.  
Aciclovir Sandoz tablet 800: witte, biconvexe, langwerpige tablet met een breukgleuf aan beide zijden van de tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Sandoz tablet 200:

De behandeling van herpes infecties van de huid en de slijmvliezen, veroorzaakt door het Herpes simplex virus of het Varicella zoster virus. Met name bij initiële herpes genitalis in een vroeg stadium zullen goede resultaten kunnen worden verwacht. Aciclovir Sandoz tablet 200 is niet bedoeld voor neonatale herpes simplex en ernstige herpes simplex infecties bij immuno- gecompromiteerde kinderen.

De profylaxe van frequent recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

De profylaxe van herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie.

Behandeling van immunocompetente patiënten met gordelroos. De eerste dosis dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden toegediend.

Aciclovir Sandoz tablet 400:

De profylaxe van frequent recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

Aciclovir Sandoz tablet 800:

Behandeling van immunocompetente patiënten met gordelroos. De eerste dosis dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden toegediend.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Behandeling van herpes simplex infecties:

Volwassenen:

200 mg vijfmaal daags met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen. De behandeling dient gedurende 5 dagen te worden voortgezet, doch in het geval van een ernstige initiële infectie kan een langdurigere therapie noodzakelijk zijn. De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie te worden toegediend. Bij beenmergtransplantatie-patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm is intraveneuze toediening de therapie der keuze.

Dosering voor kinderen ouder dan 2 jaar:

De aanbevolen dosering bij kinderen ouder dan 2 jaar is gelijk aan die voor volwassenen.

### Profylaxe van genitale herpes simplex infecties

Volwassenen:

Tweemaal daags 1 tablet à 400 mg of 2 tabletten à 200 mg om de 12 uur. De duur van de profylaxe wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt. Bij langdurige behandeling verdient het aanbeveling de behandeling na een aantal maanden (b.v. 6-12), indien mogelijk, te onderbreken, om mogelijke veranderingen in het natuurlijke beloop van de infectie te kunnen waarnemen.

### Profylaxe van herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor leukemie

Volwassenen:

Viermaal daags 1 tablet à 200 mg met tussenpozen van ongeveer 6 uur. De profylactische therapie dient gelijktijdig met de aanvang van de risicoperiode, dus wanneer de immunestatus wordt verlaagd, te worden begonnen.

Bij beenmergtransplantatie-patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is intraveneuze toediening de therapie der keuze. Als alternatief kan een dosering van viermaal daags 2 tabletten à 200 mg met tussenpozen van ongeveer 6 uur worden overwogen. De duur van de behandeling wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt.

Dosering voor kinderen:

De aanbevolen dosering voor kinderen ouder dan 2 jaar is gelijk aan die voor volwassenen.

### Gordelroos (recidiverende varicella zoster infectie)

Volwassenen:

Vijfmaal daags 4 tabletten à 200 mg of vijfmaal daags 1 tablet à 800 mg met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen. De behandeling dient gedurende 7 dagen te worden voortgezet. De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie te worden ingenomen. Bij beenmergtransplantatie-patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is intraveneuze toediening de therapie der keuze.

Dosering voor kinderen:

Er zijn nog geen gegevens bekend over de dosering bij kinderen.

### **Dosering bij ouderen**

Bij oudere personen neemt gelijktijdig met het afnemen van de creatinine klaring de totale klaring van aciclovir af. Vooral bij oudere patiënten met verminderde nierfunctie dient aandacht te worden gegeven aan aanpassing van de dosis.

Bij oudere patiënten die met hoge doses aciclovir worden behandeld, dient voor adequate vochtinname te worden gezorgd.

### **Dosering bij gestoorde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt gegeven aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet voor adequate vochtinname gezorgd.

Bij de behandeling van een infectie met Herpes simplex bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt een dosering van 200 mg tweemaal per dag (om de 12 uur) aanbevolen.

Bij de behandeling van een infectie met Herpes zoster bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt een dosering van 800 mg tweemaal per dag (om de 12 uur) aanbevolen. Bij patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring van 10-25 ml/min) wordt een dosering van 800 mg driemaal per dag (om de 8 uur) aanbevolen.

### **Gordelroos (recidiverende varicella zoster infectie)**

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring tussen de 10 en 25 ml/min ) wordt een dosering van 800 mg (1 tablet van 800 mg of 4 tabletten van 200 mg) 3 maal daags (d.w.z. iedere 8 uur) aanbevolen.

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min ) wordt een dosering van 800 mg (1 tablet van 800 mg of 4 tabletten van 200 mg) om de 12 uur aanbevolen.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor valaciclovir.

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

Er moet voor voldoende vochtinname worden gezorgd bij patiënten die hoge doseringen aciclovir krijgen.

Het risico op nierschade is verhoogd bij gebruik met andere nefrotoxische middelen.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij bejaarde patiënten:

Aciclovir wordt door de nieren uitgescheiden. Daarom moet de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Oudere patiënten hebben vaak een verminderde nierfunctie en daarom moet een verlaging van de dosering overwogen worden bij deze groep patiënten. Zowel bejaarde patiënten als patiënten met een nierfunctiestoornis hebben een hoger risico op het optreden van neurologische bijwerkingen en moeten daarom nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. In de gemelde gevallen waren deze bijwerkingen meestal reversibel en verdwenen ze zodra de behandeling met aciclovir werd gestopt (zie rubriek 4.8).

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immuno-gecompromiteerde individuen kan leiden tot de selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een voortgezette behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Hydratie: Bij patiënten die met hoge orale doseringen aciclovir worden behandeld dient men te zorgen voor een goede vochtbalans.

In verband met mogelijke besmetting van partners is het van belang patiënten met herpes genitalis te adviseren zich te onthouden van seksueel contact indien er laesies zichtbaar zijn.

De ernst van recidiverende infecties varieert afhankelijk van de immunestatus van de patiënt, de frequentie en de duur van de episodes, de mate waarin de huid is aangedaan en het al dan niet aanwezig zijn van systemische reacties. Deze factoren dienen in aanmerking te worden genomen bij de behandeling. De behandeling kan zo mogelijk bestaan uit adviezen en symptomatische ondersteuning of een causale therapie. De lichamelijke, emotionele en psychosociale problemen die door herpes infecties worden veroorzaakt, verschillen per patiënt. De keuze van de therapie is dan ook afhankelijk van de situatie van de individuele patiënt.

#### **Aciclovir Sandoz bevat lactose**

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Aciclovir wordt hoofdzakelijk als onveranderd product in de urine uitgescheiden, door middel van actieve renale tubulaire secretie. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die eveneens via dit mechanisme worden geëlimineerd kunnen de aciclovir plasmaconcentraties doen toenemen.

**Probenecide** en **cimetidine** vergroten de plasmaconcentratiecurve (AUC) van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de plasmaconcentratiecurve van aciclovir en van de inactieve metabooliet van **mycofenolaatmofetil**, een immunosuppressivum gebruikt bij transplantatiepatiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen doseringsaanpassingen noodzakelijk.

Aciclovir kan de bloedspiegels van natriumvalproaat en fenytoïne verlagen.

Een experimentele studie met vijf mannen liet zien dat gelijktijdige behandeling met aciclovir kan leiden tot een verhoogde AUC van het totaal toegediende **theofylline** met ongeveer 50%. Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met aciclovir de plasmaspiegels van theofylline te meten.

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

##### Vruchtbaarheid

Alleen bij extreem hoge doseringen, ver boven therapeutisch niveau, is bij ratten en honden melding gemaakt van overwegend reversibele bijwerkingen op de spermatogenese, in samenhang met algemene toxiciteit. Bij de mens is aangetoond dat aciclovir geen significant effect heeft op het aantal, de morfologie of de beweeglijkheid van de spermatozoön.

In studies bij twee generaties muizen zijn geen fertiliteitseffecten aangetoond.

Er zijn geen gegevens over het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw.

##### Zwangerschap

Het gebruik van Aciclovir tijdens de zwangerschap dient alleen in overweging te worden genomen als het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke onbekende risico's voor de foetus. Post-marketing gegevens over het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap zijn beschikbaar. De resultaten laten geen toename van het aantal aangeboren afwijkingen zien in vergelijking met de normale populatie. Aangeboren afwijkingen toonden geen uniciteit of consistent patroon dat duidt op een gemeenschappelijke oorzaak. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten lieten geen embryotoxische of teratogene effecten zien bij konijnen, ratten of muizen. Bij niet-standaardtesten met ratten werden foetale afwijkingen gezien, maar alleen na subcutane doses die zo hoog waren dat deze toxisch voor de moederdieren waren. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

#### Borstvoeding

Aciclovir gaat over in de moedermelk. Na orale toediening van 5 maal daags 200 mg is aciclovir in de moedermelk aangetoond in concentraties variërend van 0,6 tot 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentratie. Bij deze concentraties wordt de zuigeling mogelijk blootgesteld aan aciclovir doseringen tot 0,3 mg/kg/dag. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van aciclovir moeten in ogenschouw genomen worden wanneer de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

Er bestaan geen studies waarin het effect van aciclovir op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen onderzocht is. Daarnaast heeft de farmacologie van de actieve stof geen voorspellende waarde voor eventueel nadelige effecten op deze activiteiten.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentieverdeling gekoppeld aan de bijwerkingen zoals hieronder aangegeven, zijn schattingen. Voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens beschikbaar voor een schatting van de incidentie. Bovendien treden er verschillen op in de incidentie afhankelijk van de indicatie.

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen in termen van frequentie: zeer vaak:  $\geq 1/10$ , vaak:  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ , soms:  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ , zelden:  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$  en zeer zelden:  $< 1/10.000$ .

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zeer zelden: Anaemie, leukopenie, trombocytopenie

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zelden: Anafylaxie

#### **Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Zeer zelden: Agitatie, verwardheid, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, encefalopathy, coma

Deze bijwerkingen zijn meestal reversibel en worden vooral gemeld bij patiënten met verminderde nierfunctie of bij patiënten die voor deze bijwerkingen aanleg hebben om andere redenen (zie rubriek 4.4).

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden: Dyspneu

#### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn

#### **Lever- en galaandoeningen**

Zelden: Reversibele verhoging van bilirubine en levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: Hepatitis, geelzucht

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: Pruritus, huiduitslag (inclusief fotosensibiliteit)

Soms: Urticaria, versnelde diffuse haaruitval.

Versnelde diffuse haaruitval wordt geassocieerd met een breed scala aan ziekteprocessen en geneesmiddelen, de relatie tussen deze bijwerking en de behandeling met aciclovir is onzeker.

Zelden: Angio-oedeem

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zelden: Verhoging van ureum en creatinine in het bloed

Zeer zelden: Acuut nierfalen, nierpijn

Nierpijn kan in verband staan met nierfalen.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: Vermoeidheid, koorts

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**

### Symptomen van overdosering

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd (ongeveer 20% van de aanbevolen dosis). Hogere doses worden nog minder geabsorbeerd. Patiënten hebben enkelvoudige overdoseringen tot 20 gram ingenomen, doorgaans zonder toxische effecten. Herhaalde overdoseringen van orale aciclovir gedurende enkele dagen zijn in verband gebracht met gastro-intestinale bijwerkingen (zoals misselijkheid en braken) en neurologische bijwerkingen (hoofdpijn en verwardheid).

Bij overdosering van intraveneus aciclovir zijn stijgingen van serum creatininespiegels en ureumconcentraties in het bloed waargenomen, gevolgd door nierfalen. Neurologische bijwerkingen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn in verband gebracht met overdosering.

### Behandeling van overdosering

Aanbevolen wordt de patiënt nauwkeurig te observeren op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse versnelt de verwijdering van aciclovir uit het bloed aanzienlijk en kan daarom als therapie bij overdosering worden beschouwd.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie was gedurende hemodialyse de gemiddelde halfwaardetijd 5,7 uur en daalden de plasmaspiegels van aciclovir met circa 60%.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen, ATC-code: S01AD03.

Aciclovir is een antivirale stof met een in vitro grote werkzaamheid tegen Herpes simplex (HSV) type I en II en Varicella zoster virussen. Aciclovir wordt na het binnendringen in een door herpes geïnfecteerde cel omgezet in het werkzame aciclovirtrifosfaat. De eerste stap in dit proces vereist de aanwezigheid van het door HSV gecodeerde thymidinekinase. Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer van en substraat voor de herpes specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese zonder de normale cellulaire processen te beïnvloeden.

#### Virologie

In vitro blootstelling van Herpes simplex virussen aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. Deze virussen vertonen gewoonlijk een thymidinekinase gebrek; dit enzym is verantwoordelijk voor de activering van aciclovir. In dierexperimenteel onderzoek blijken deze stammen echter minder virulent te zijn. Soortgelijke virusstammen zijn incidenteel tijdens gecontroleerde en open studies waargenomen bij enkele, merendeels ernstig, immuundeficiënte patiënten zoals patiënten met een beenmergtransplantatie of congenitale, ernstige gecombineerde immuundeficiëntie.

Het verschijnen van deze virussen veroorzaakt geen verslechtering van het klinische beeld, terwijl het virus in een aantal gevallen weer spontaan verdween.

Bij behandeling van dergelijke, ernstige immuundeficiënte patiënten zal men dan ook rekening moeten houden met het mogelijk verschijnen van minder gevoelige virussen. Meer landurige klinische ervaring zal echter nog nader licht moeten werpen op de correlatie tussen in vitro virus-gevoeligheid en de klinische respons op aciclovir therapie.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd: van de aanbevolen dosis wordt ongeveer 20 % spoedig na inname opgenomen. De belangrijkste metaboliet is 9carboxymethoxymethylguanine; deze vormt ongeveer 10-15 % van de met de urine uitgescheiden hoeveelheid.

Het in het plasma opgenomen aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtratie als tubulaire excretie).

De plasma-halfwaardetijd van aciclovir bij patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 3 uur. Bij patiënten zonder nierfunctie is de halfwaardetijd ongeveer 20 uur, waardoor de normale aanbevolen dosering een cumulatie van aciclovir zal veroorzaken tot boven de, bij toepassing van aciclovir I.V. voor infusie, veilig gebleken spiegels.

De spiegels in de cerebrospinale vloeistof zijn ongeveer 50 van de corresponderende plasmaspiegels. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9-33 %). Interacties, die berusten op het verdringen uit bindingplaatsen, zijn daarom niet te verwachten.

Bij neonaten (0-3 maanden oud) behandeld met doseringen van 10 mg/kg toegediend via een infuus over een periode van één uur om de 8 uur was de C<sub>ssmax</sub> 61,2 micromolair (13,8 microgram/ml) en de C<sub>ssmin</sub> 10,1 micromolair (2,3 microgram/ml). Een aparte groep van neonaten behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur liet bij benadering een dosis proportionele toename zien, met een C<sub>max</sub> van 83,5 micromolair (18,8 microgram / ml) en C<sub>min</sub> van 14,1 micromolair (3,2 microgram / ml).

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

Systemische toediening van aciclovir in reproductietoxiciteitsonderzoek gaf geen embryotoxische of teratogene effecten te zien bij konijnen, ratten of muizen. Alleen na subcutane toediening van hoge doseringen die waarschijnlijk ook matернаal toxisch waren zijn ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend, doch waarschijnlijk gering. Alleen bij hoge doseringen die ver boven de humaan therapeutische niveaus liggen, zijn bij ratten en honden overwegend reversibele effecten op de spermatogenese gemeld. In tweegeneratie studies met muizen konden echter geen fertiliteitseffecten worden aangetoond. Bij de man is aangetoond dat aciclovir geen significant effect heeft op aantal, morfologie of beweeglijkheid van de spermatozoën. Bij proefdieren zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat, copovidon en magnesiumstearaat (E 470b).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C.

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

Aciclovir Sandoz tablet 200: 25 tabletten

Aciclovir Sandoz tablet 400: 30 tabletten

Aciclovir Sandoz tablet 800: 35 tabletten

verpakt in Al/PVC blisterverpakking in een kartonnen doosje of in een HDPE pot in een kartonnen doosje.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**



Niet van toepassing.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
Almere  
Nederland

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

RVG 19803, tabletten 200 mg  
RVG 19804, tabletten 400 mg  
RVG 19805, tabletten 800 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 1996  
Datum van laatste hernieuwing: 6 november 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 14 augustus 2020.