

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salagen 5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg pilocarpinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Salagen filmomhulde tabletten zijn witte, ronde biconvexe tabletten, aan de ene kant bedrukt met "SAL" en aan de andere kant met "5".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- i. Verlichting van symptomen van speekselklier hypofunctie bij patiënten met ernstige xerostomie na bestraling voor hoofd- en halstumoren.
- ii. Behandeling van droge mond en droge ogen bij Sjögren-patiënten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

- Voor patiënten met hoofd- en halstumoren:  
De aanbevolen aanvangsdosering voor volwassenen bedraagt één tablet van 5 mg, driemaal daags. Het maximale therapeutische effect wordt meestal na 4 tot 8 weken bereikt. Voor patiënten die na 4 weken onvoldoende op de behandeling hebben gereageerd en die de dosering van 5 mg driemaal daags goed verdragen, kan een dosering tot ten hoogste 30 mg totaal per dag overwogen worden. Echter, hogere doseringen gaan waarschijnlijk gepaard met een toename van geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen. De therapie dient gestopt te worden indien na twee tot drie maanden geen verbetering in de symptomen van xerostomie optreedt.
- Voor patiënten met het syndroom van Sjögren:  
De aanbevolen dosering voor volwassenen is één tablet van 5 mg, viermaal daags. Voor patiënten die onvoldoende op de behandeling hebben gereageerd op een dosering van 4 maal per dag 5 mg en die deze dosering goed verdragen, kan een dosering tot ten hoogste 30 mg totaal per dag, verdeeld over de dag, overwogen worden. De therapie dient gestopt te worden indien na twee tot drie maanden geen verbetering in de symptomen van droge mond en droge ogen optreedt.

#### Bijzondere populaties

##### *Gebruik bij ouderen*

Er is geen reden om aan te nemen dat de dosering bij ouderen aangepast moet worden.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

#### *Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie*

Patiënten met een matige en ernstige levercirrose dienen de behandeling te beginnen met een gereduceerd dagelijks doseringsschema. Afhankelijk van de veiligheid en de verdraagbaarheid mag de dosering geleidelijk worden opgevoerd tot de normale dagelijkse dosering van 5 mg driemaal daags.

#### *Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie*

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om het belang van renale uitscheiding van pilocarpine en pilocarpine-metabolieten te kunnen vaststellen. Er kunnen daarom geen aanbevelingen worden gedaan voor doseringsaanpassingen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

- Voor patiënten met hoofd- en halstumoren:  
De tabletten moeten met een glas water worden ingenomen tijdens of onmiddellijk na de maaltijd. De laatste tablet moet altijd worden ingenomen in combinatie met het avondeten.
- Voor patiënten met het syndroom van Sjögren:  
De tabletten moeten met een glas water worden ingenomen tijdens of onmiddellijk na de maaltijd en voor het slapen gaan.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

Salagen is gecontraïndiceerd bij patiënten met klinisch significante onbehandelde cardiorenale aandoeningen, onbehandelde astma bronchiale, en andere chronische ziekten waarbij er risico bestaat bij gebruik van cholinerge agonisten.

Salagen is gecontraïndiceerd in gevallen waarbij miose ongewenst is, zoals bij acute iritis.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarvan bekend is of verwacht wordt dat zij overmatig transpireren en die niet voldoende kunnen drinken, aangezien dehydratie zou kunnen ontstaan.

Er is beschreven dat pilocarpine de weerstand in de luchtwegen bij astmatische patiënten verhoogt. Verder zijn patiënten met significante cardiovasculaire aandoeningen wellicht niet in staat om pilocarpine-afhankelijke voorbijgaande haemodynamische veranderingen en hartritmeveranderingen te compenseren. Daarom moet Salagen alleen worden toegepast bij patiënten met behandelde astma of patiënten met significante cardiovasculaire aandoeningen indien verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen het risico, en onder strikte medische supervisie.

Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van Salagen bij patiënten met de volgende ziekten/aandoeningen:

- Chronische bronchitis en/of chronische obstructieve aandoeningen van de luchtwegen. Deze patiënten hebben hyperactieve luchtwegen en kunnen nadelige gevolgen ondervinden van een verhoogde gladde spiertonus en toegenomen slijmsecretie in de bronchiën.
- Bekende of vermeende cholelithiasis of andere aandoeningen van de galwegen. Contractie van de galblaas of gladde spieren van de galwegen kan wellicht complicaties zoals cholecystitis, cholangitis en obstructie van de galwegen veroorzaken.
- Slokdarm-/maag-/darmzweer, gezien het risico van verhoogde zuursecretie.

- Onderliggende cognitieve of psychiatrische afwijkingen. Cholinerge agonisten, zoals pilocarpinehydrochloride, kunnen dosis-afhankelijke bijwerkingen hebben op het centrale zenuwstelsel.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer Salagen wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.
- Pilocarpine kan de uretertonus verhogen en kan in theorie niersteenkolieken (of "ureter-reflux") veroorzaken, in het bijzonder bij patiënten met nephrolithiasis.
- Salagen moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met nauwe kamerhoek-glaucoom.

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

Vanwege de mogelijkheid van geleidingsstoornissen is voorzichtigheid geboden bij patiënten die behandeld worden met bèta-adrenerge antagonisten.

Verwacht mag worden dat gelijktijdige toepassing van Salagen en andere parasymphicomimetica zal leiden tot additieve farmacologische effecten.

Pilocarpine kan mogelijk de anticholinerge werking van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen tegenwerken (bijv. atropine, geïnhaleerde ipratropium).

Er zijn geen formele studies uitgevoerd naar interactie-effecten met andere geneesmiddelen, maar in de beide studies naar de werkzaamheid van Salagen bij Sjögren-patiënten gebruikte minstens 10% van de patiënten naast Salagen: acetylsalicylzuur, kunstmatige tranen, calcium, geconjugeerde oestrogenen, hydroxychloroquine sulfaat, ibuprofen, levothyroxine natrium, medroxyprogesteron acetaat, methotexaat, multivitaminepreparaten, naproxen, omeprazol, paracetamol en prednison. Tijdens beide effectiviteitsstudies zijn geen schadelijke effecten van gelijktijdig geneesmiddelgebruik gerapporteerd.

In *in vitro* studies is aangetoond dat pilocarpine een remmer van CYP2A6 is. Remming *in vivo* en daardoor een interactie met CYP2A6-substraten (bijv. irbesartan, coumarine) kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

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

##### Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens bekend over de effecten van pilocarpine op de overleving en ontwikkeling van de foetus. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Salagen wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Studies in dieren hebben aangetoond dat pilocarpine wordt uitgescheiden in melk in concentraties die vergelijkbaar zijn met die in plasma. Er moet besloten worden óf te stoppen met borstvoeding óf te stoppen met behandeling met Salagen.

##### Vruchtbaarheid

De effecten van pilocarpine op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen zijn niet bekend. Studies bij muizen, ratten en honden hebben nadelige effecten aangetoond op de spermatogenese. Uit een studie bij

ratten is ook een mogelijke vermindering van de vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). De veiligheidsmarge met betrekking tot de effecten op de vruchtbaarheid is onbekend.

Op basis van de resultaten van beschikbaar dieronderzoek (zie rubriek 5.3), dienen Salagen tabletten als voorzorgsmaatregel alleen te worden toegediend aan individuele mannen, die proberen een kind te verwekken, wanneer het verwachte voordeel de potentiële vermindering van de vruchtbaarheid rechtvaardigt.

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

Patiënten die last hebben van duizeligheid tijdens de behandeling met Salagen dienen geadviseerd te worden geen auto te rijden en geen machines te bedienen.

Van pilocarpine is beschreven dat het het vermogen tot het zien van diepte vermindert en wazig zicht veroorzaakt. Dit laatste kan leiden tot een verminderde gezichtsscherpte, met name 's nachts en bij personen met lenstroebelingen. Als dit optreedt moeten patiënten geadviseerd worden om 's nachts geen auto te rijden en geen risicovolle handelingen te verrichten bij slecht licht.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meeste bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens Salagen therapie zijn het gevolg van een overmatige parasymphatische stimulatie. Deze bijwerkingen waren dosis-afhankelijk en meestal mild en voorbijgaand van aard. Ernstige bijwerkingen kunnen echter in enkele gevallen voorkomen en het is daarom gewenst dat de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt.

In gecontroleerde klinische studies zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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).

##### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid

##### Oogaandoeningen

Vaak: tranende ogen; wazig zien; visusstoornissen; conjunctivitis; oogpijn

##### Hartaandoeningen

Vaak: roodheid in gezicht en hals (vasodilatatie); verhoogde bloeddruk; hartkloppingen

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

Vaak: rhinitis

##### Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: dyspepsie; diarree; abdominale pijn; misselijkheid; braken; constipatie; verhoogde speekselvloed

Soms: flatulentie

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren

Vaak: allergische reacties, waaronder huiduitslag en jeuk

##### Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: frequente mictie

Soms: mictiedrang

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: griepachtig beeld

Vaak: asthenie; koude rillingen

Er is geen aanwijzing voor verschillen in het melden van bijwerkingen tussen oudere en jongere patiënten die Salagen gebruiken, behalve bij duizeligheid. Dit wordt significant vaker gemeld bij patiënten boven 65 jaar.

De volgende bijwerkingen, die het gevolg zijn van de intrinsieke farmacologische eigenschappen van pilocarpine, zijn gepubliceerd in de medische literatuur: ademhalingsstoornissen, gastrointestinale spasmen, AV-blok, tachycardie, bradycardie, hartaritmie, hypotensie, shock, tremoren en veranderingen in de geestesgesteldheid waaronder geheugenverlies, hallucinaties, affectlabiliteit, verwardheid, agitatie.

#### 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**

Overdosering kan leiden tot een 'cholinerge crisis' gekenmerkt door effecten zowel op de muscarine als de nicotine receptoren.

Klachten van overdosering veroorzaakt door effecten op de muscarine receptoren kunnen bestaan uit buikkrampen, diarree, misselijkheid en braken, ongewenst ontlasting- en urineverlies, transpireren, salivatie, toegenomen bronchiaal secreet, miosis, bradycardie en hypotensie.

Effecten op de nicotine receptoren kunnen bestaan uit ongewilde spiersamentrekkingen, fasciculaties en algemene zwakte.

Parenteraal toegediende atropine kan gebruikt worden als een antidotum voor de effecten op de muscarine receptoren. Ondersteunende behandeling dient te worden gegeven zoals vereist; kunstmatige beademing moet worden toegepast bij ernstige respiratoire depressie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Parasympathicomimetica, ATC code N07A X01.

#### Werkingsmechanisme

Pilocarpine is een cholinerg parasympathicomimeticum met een breed scala van farmacologische eigenschappen met voornamelijk een effect op muscarine receptoren. In een geschikte dosering kan pilocarpine de secretie van exocriene klieren, waaronder zweet-, speeksel-, traan-, maag-, pancreas- en ingewandsklieren, alsmede muceuze cellen van de luchtwegen verhogen.

#### Farmacodynamische effecten

Dosis-afhankelijke stimulering van de gladde spieren van het darmkanaal kan leiden tot verhoging van de tonus, toename van de motiliteit, spasme en tenesmus. De tonus van de gladde spieren van de bronchiën kan toenemen. De tonus en motiliteit van de gladde spieren van de urinewegen, de galblaas en de galwegen kunnen toenemen.

Pilocarpine kan paradoxale effecten hebben op het cardiovasculaire systeem. Het verwachte effect van een muscarine agonist is vermindering van de vaatweerstand, maar de toediening van pilocarpine kan, na een korte episode van hypotensie, hypertensie veroorzaken. Bradycardie en tachycardie zijn beide gerapporteerd tijdens gebruik van pilocarpine.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers werd 20 minuten na de inname van een enkele dosis van 5 en 10 mg Salagen, een toename van de speekselstroom gezien. Deze was maximaal na 1 uur, en hield ongeveer 3 tot 5 uur aan.

- Bij patiënten met hoofd- en halstumoren:  
Tijdens twee, 12-weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies in patiënten met xerostomie ten gevolge van bestraling ter behandeling van hoofd- en halstumoren, leidde de behandeling met Salagen tot een vermindering in droogheid van de mond; in één van de studies gebeurde dit pas na 12 weken behandeling. Ook vergrootte Salagen de speekselstroom. De grootste verbetering in droogheid van de mond werd waargenomen bij patiënten die geen meetbare speekselstroom hadden bij aanvang van de studie. In beide studies noemden sommige patiënten verbetering van de algehele conditie met betrekking tot xerostomie, zoals praten zonder er bij te drinken, een betere mondcomfort en een verminderd gebruik van andere middelen ter verlichting van een droge mond (bijv. kunstmatig speeksel).
- Bij Sjögren-patiënten:  
Er zijn twee afzonderlijke 12 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een primair of secundair syndroom van Sjögren. In beide studies paste het merendeel van de patiënten het beste binnen de Europese criteria voor primair syndroom van Sjögren. Het vermogen van Salagen om de speekselproductie te stimuleren werd nagegaan. Vergeleken met een placebo werd vanaf de eerste dosis een toename waargenomen van de hoeveelheid geproduceerd speeksel. Deze bleef gedurende de tijd van het onderzoek aanwezig op bijna rechtstreeks dosis-afhankelijk wijze. In vergelijking met een placebo werd een statistisch significante algehele verbetering van zowel de droge mond als de droge ogen gevonden. De werkzaamheid van Salagen is niet vastgesteld voor Sjögren-patiënten bij langdurig gebruik (> 12 weken).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

In een multiple-dose farmacokinetische studie bij gezonde vrijwilligers, waarbij pilocarpine gedurende twee dagen met een dosering van 5 of 10 mg driemaal daags werd toegediend, was de  $T_{max}$  na de laatste inname ca. 1 uur, de  $T_{1/2elim}$  ca. 1 uur en de gemiddelde  $C_{max}$ 's bedroegen 15 ng/ml en 41 ng/ml voor resp. de 5 mg en de 10 mg doseringen.

Bij gelijktijdige inname met een vette maaltijd, nam de absorptiesnelheid van pilocarpine uit Salagen tabletten af. Voor gevoede en gevaste mannelijke vrijwilligers waren de gemiddelde  $T_{max}$  respectievelijk 1,47 en 0,87 uur en de gemiddelde  $C_{max}$  respectievelijk 51,8 en 59,2 ng/ml.

### Distributie

Pilocarpine wordt extensief verdeeld met een schijnbaar distributievolume van 2,1 l/kg. Uit gegevens afkomstig van dierstudies blijkt dat pilocarpine wordt gedistribueerd naar de moedermelk met concentraties die vergelijkbaar zijn met het plasma. Preklinische gegevens duiden er ook op dat pilocarpine bij hoge dosis de bloed-hersenbarrière kan passeren. Pilocarpine bindt niet aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

Pilocarpine wordt primair gemetaboliseerd door CYP2A6 en heeft het vermogen om CYP2A6 *in vitro* te remmen. Serumesterases zijn ook betrokken bij de biotransformatie van pilocarpine naar pilocarpinezuur.

#### Eliminatie

Ongeveer 35% van de dosis wordt als 3-hydroxypilocarpine uitgescheiden in de urine en 20% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van pilocarpine na herhaalde orale doses van 5 en 10 mg pilocarpinehydrochloride is respectievelijk 0,76 en 1,35 uur.

#### Ouderen

Pilocarpine AUC-waarden bij oudere mannelijke vrijwilligers waren vergelijkbaar met die van jonge mannen. Vanwege een afgenomen distributievolume, was bij een beperkt aantal gezonde oudere vrouwelijke vrijwilligers de gemiddelde AUC circa 2 keer hoger dan die van gezonde jonge of oude mannen. Het waargenomen verschil in farmacokinetiek kwam niet tot uitdrukking in de incidentie van bijwerkingen tussen jonge en oudere vrouwelijke patiënten. Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij ouderen.

#### Nierinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie van pilocarpine bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie toonde aan dat er geen significant verschil was in klaring en blootstelling vergeleken met personen met een normale nierfunctie.

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

#### Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Uit een reeks *in vitro* en *in vivo* onderzoeken op het gebied van genotoxiciteit bleek geen genotoxisch potentieel van pilocarpine. In carcinogeniteitsstudies bij knaagdieren met een levenslange orale blootstelling, veroorzaakte pilocarpine geen toename van de tumorincidentie bij muizen. Maar pilocarpine werd wel geassocieerd met een toegenomen incidentie van benigne feochromocytomen bij ratten bij > 15-maal de blootstelling dan bij de maximale aanbevolen humane dosis en wordt daardoor als niet relevant voor klinisch gebruik beschouwd. De preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies van genotoxisch of carcinogeen potentieel, wijzen niet op een bijzonder gevaar voor mensen.

#### Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft nadelige effecten op het mannelijk voortplantingsstelsel aangetoond na chronische blootstelling aan pilocarpine. Bij ratten en honden werd na orale blootstellingen van respectievelijk 28 dagen en 6 maanden een verminderde spermatogenese waargenomen. Ook werden in de testes en bulbo-urethrale klieren van muizen die gedurende 2 jaar pilocarpine kregen, histopathologische veranderingen waargenomen.

De veiligheidsmarge met betrekking tot de effecten bij de mens is onbekend. Vergelijkingen van de lichaamsoppervlakte [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] suggereren echter dat de laagste dosis geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid (3  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dag}$  bij de hond) ongeveer 3-maal de maximale aanbevolen humane dosis is. Derhalve kan een risico voor de mens niet worden uitgesloten. Een studie bij ratten heeft ook op een mogelijke vermindering van de vrouwelijke vruchtbaarheid gewezen (zie rubriek 4.6).

#### Reproductietoxiciteit

Studies bij zwangere ratten toonden behandelingsgerelateerde verlagingen in het gemiddelde foetale lichaamsgewicht aan en toegenomen incidenties van skeletmisvormingen [bij ongeveer 26-maal de maximale aanbevolen dosis voor een mens van 50 kg (gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlakte [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]). Deze effecten vonden plaats bij doses die maternaal toxisch waren. In het dieronderzoek was er geen bewijs voor een teratogeen effect.



In pre- en postnatale studies werd een behandelingsgerelateerde toename van de incidentie van doodgeboorte waargenomen met een afname van de neonatale overleving en een verlaagd gemiddeld lichaamsgewicht van de jongen. Een veiligheidsmarge met betrekking tot deze effecten kan niet worden berekend. Vergelijkingen van het lichaamsoppervlakte [mg/m<sup>2</sup>] suggereren dat het effect plaats vond bij ongeveer 5-maal de maximale aanbevolen dosis voor een mens van 50 kg. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend (zie rubriek 4.6),

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Bind-/vulmiddel:

Microkristallijne cellulose

Acidificans/lubricans:

Stearinezuur

Film coating:

Opadry White, OY-7300, bevattende: hypromellose, macrogol 400 en titaandioxide (E171)

Glansmiddel:

Carnauba-was

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Salagen wordt verpakt in geperforeerde Al/PVC/PVDC doordrukstrips.

Elke doordrukstrip bevat 14 of 21 tabletten.

Een doos bevat 1, 2 of 6 doordrukstrips met 14 tabletten of 1 of 4 doordrukstrips met 21 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**

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

26-28, rue Edward Steichen

L-2540 Luxembourg

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

In het register ingeschreven onder RVG 21111

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 18 April 1997

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 1 Juli 2006

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek [4.2: 16 januari 2019](#)