

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatuline PR 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 30 mg lanreotide, als lanreotideacetaat.

Na reconstitutie met het oplosmiddel, bevat 1 ml van de suspensie 15 mg lanreotide als lanreotideacetaat.

Elke injectieflacon bevat 2,64 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

Poeder = een bijna wit lyofilisaat met bovenaan luchtbelletjes.  
Oplosmiddel = een heldere kleurloze oplossing.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Somatuline PR 30 mg is geïndiceerd voor:

*Behandeling van acromegalie.*

Ter normalisering van de secretie van GH (groeihormoon) na chirurgie en/of radiotherapie of indien een operatie en/of radiotherapie geen optie is.

*Behandeling van klinische symptomen van neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïd syndroom.*

*Behandeling van primaire thyrotrope adenomen, indien chirurgie niet succesvol of onmogelijk is.*

*Palliatieve behandeling van klinische symptomen die zijn gerelateerd aan een obstructie van het bovenste deel van de darm als gevolg van peritonitis carcinomatosa bij inoperabele patiënten, naast overige medicatie ter behandeling van de symptomen.*

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Somatuline PR 30mg mag alleen per diepe intragluteale injectie worden gegeven. Bij herhaalde toediening dient afwisselend in de linker of rechter bilspier te worden geïnjecteerd.

De behandeling moet aan de patiënt worden aangepast en door een daartoe bevoegd specialist worden uitgevoerd.

### **Dosering**

Het wordt sterk aanbevolen de behandeling met een test-injectie te beginnen om het effect van de reactie (GH-secretie, symptomen m.b.t. neuro-endocriene tumoren (NET), tumor secretie, symptomen m.b.t. obstructie van de darm als gevolg van peritonitis carcinomatosa) te kunnen beoordelen. Bij uitblijven van een reactie op de eerste test-injectie, moet de behandeling worden herzien.

Bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïd syndroom moet rekening worden gehouden met de veranderlijke gevoeligheid van tumoren voor somatostatine analoga.

#### *Bij acromegalie:*

Voor patiënten na chirurgie en/of radiotherapie:

Initieel kan worden volstaan met 1 intramusculaire injectie per 14 dagen.

Indien echter uit de plasmaspiegels van GH en IGF-1 (insulinelike growth factor-1), te bepalen vóór de volgende injectie, onvoldoende effect blijkt, kan de frequentie van injectie worden verhoogd naar 1 per 10 dagen.

#### *Bij neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïd syndroom:*

Initieel kan worden volstaan met 1 intramusculaire injectie per 14 dagen. Indien echter uit de klinische symptomen (flush, diarree) onvoldoende effect blijkt, kan de frequentie van injectie worden verhoogd naar 1 per 10 dagen.

#### *Bij primaire thyrotrope adenomen:*

Initieel kan worden volstaan met 1 intramusculaire injectie per 14 dagen. Bij onvoldoende respons, volgens de gemeten TSH- en thyroïdhormoonwaarden, kan de injectiefrequentie worden verhoogd naar 1 injectie per 10 dagen.

#### *Bij peritonitis carcinomatosa; klinische symptomen die zijn gerelateerd aan een obstructie van het bovenste deel van de darm als gevolg van peritonitis carcinomatosa bij inoperabele patiënten:*

De aanbevolen dosering is één intramusculaire injectie per 10 dagen. Bij onvoldoende effect, dient de behandeling gestopt te worden.

#### *Nier- en/of leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met verminderde nier of leverfunctie is er geen dosisaanpassing nodig vanwege de grote therapeutische breedte van lanreotide (zie rubriek 5.2).

#### *Oudere patiënten*

Bij oudere patiënten is er geen dosisaanpassing nodig, vanwege de grote therapeutische breedte van lanreotide (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Somatuline PR 30 mg wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **Wijze van toediening**

Somatuline PR 30 mg wordt toegediend als intramusculaire injectie in het bovenste buiten kwadrant van de bil.

De intramusculaire injectieplaats dient te worden afgewisseld tussen de linker en de rechter zijde.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, instructie voor gebruik, verwerking en verwijdering van het product, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor somatostatine of soortgelijke peptiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

- Lanreotide kan de motiliteit van de galblaas verminderen en leiden tot vorming van galstenen. Daarom kan het nodig zijn om patiënten periodiek te controleren.
- Farmacologische studies in dieren en mensen tonen aan dat lanreotide, evenals somatostatine en andere somatostatine-analogen, de secretie van insuline en glucagon remt. Hierdoor kunnen patiënten behandeld met lanreotide hypoglykemie of hyperglykemie ervaren. Bloedglucosespiegels dienen gemonitord te worden als lanreotide behandeling wordt gestart, of wanneer de dosis wordt veranderd en elke antidiabetes behandeling dient hieraan overeenkomstig te worden aangepast.
- Er werden lichte dalingen in de thyroïdfunctie gezien tijdens de behandeling met lanreotide bij acromegalie patiënten, hoewel klinische hypothyreoïdie zeldzaam is. Thyroïd functietesten worden aanbevolen indien klinisch geïndiceerd.
- Bij patiënten zonder onderliggende hartproblemen kan lanreotide leiden tot een afname van de hartfrequentie zonder de drempel van bradycardie te hoeven bereiken. Bij patiënten die lijden aan hartstoornissen voorafgaand aan de behandeling met lanreotide, kan sinus bradycardie optreden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met lanreotide wordt gestart bij patiënten met bradycardie (zie rubriek 4.5).

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

- De farmacologische gastrointestinale effecten van lanreotide kan de intestinale resorptie van gelijktijdig toegediende medicatie, inclusief cyclosporine, verminderen. Gelijktijdige toediening van cyclosporine met lanreotide kan de relatieve biologische beschikbaarheid van cyclosporine verminderen en daarom kan het noodzakelijk zijn de dosis cyclosporine aan te passen om de therapeutische spiegels te kunnen handhaven.
- Uit beperkte gepubliceerde gegevens blijkt dat gelijktijdige toediening van somatostatine analogen en bromocriptine de beschikbaarheid van bromocriptine kan verhogen.
- Gelijktijdige toediening van bradycardie inducerende medicatie (bijv. bètablokkers) kan een additief effect hebben op de lichte verlaging van de hartfrequentie geassocieerd met lanreotide. Dosisaanpassingen van deze gelijktijdige medicatie kan noodzakelijk zijn.
- De beperkte gepubliceerde gegevens die beschikbaar zijn wijzen erop dat somatostatine analogen de metabole klaring kunnen verminderen van stoffen waarvan bekend zijn dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450

enzymen, dat te wijten kan zijn aan de onderdrukking van groeihormoon. Omdat het niet uitgesloten kan worden dat lanreotide dit effect zou kunnen hebben, dienen andere geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en die een kleine therapeutische breedte hebben (bijv. quinidine, terfenadine) daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden.

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

##### Zwangerschap:

##### Niet-klinische gegevens:

Studies bij dieren toonden geen bewijs van teratogene effecten geassocieerd met lanreotide tijdens de organogenese. Verminderde vruchtbaarheid werd waargenomen in vrouwelijke ratten als gevolg van de remming van GH secretie bij doses groter dan welke bij de mens bij therapeutische doses bereikt worden.

##### Klinische gegevens:

Gegevens over een beperkt aantal betroffen zwangerschappen geven geen nadelige effecten van lanreotide aan op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind. Tot nu zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Omdat onderzoek bij dieren niet altijd een voorspellende waarde heeft van de respons bij mensen, dient lanreotide alleen te worden toegediend bij zwangere vrouwen als dit echt noodzakelijk is.

##### Borstvoeding:

Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer lanreotide wordt toegediend tijdens de lactatie.

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

Hoewel geen effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is vastgesteld, is duizeligheid gemeld bij Somatuline PR 30 mg. Indien dit bij een patiënt het geval is, dient hij/zij niet te rijden of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die lijden aan acromegalie en gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) die behandeld worden met lanreotide in klinische studies worden onder de betreffende orgaanklasse vermeld, volgens de volgende classificatie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) ;

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) ;

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ).

De meest voorkomende te verwachten bijwerkingen na behandeling met lanreotide zijn maagdarmsstelselaandoeningen (meest gemeld zijn diarree en buikpijn, meestal mild tot matig en van voorbijgaande aard), cholelithiasis (vaak asymptomatisch) en aandoeningen op de injectieplaats (pijn, nodules en verharding).

Het profiel van bijwerkingen is vergelijkbaar voor alle indicaties.

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Post-marketing ervaring met de veiligheid (frequentie niet bekend)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>				Abces in de injectieplaats
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hypoglykemie, verminderde eetlust**, hyperglykemie, diabetes mellitus		
<b>Psychische stoornissen</b>			slapeloosheid*	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		duizeligheid, hoofdpijn, letargie**		
<b>Hartaandoeningen</b>		sinus bradycardie*		
<b>Bloedvataandoeningen</b>			opvliegers*	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	diarree, dunne ontlasting*, buikpijn	misselijkheid, braken, constipatie, flatulentie, opgezette buik, naar gevoel in de buik*, dyspepsie, steatorroe**	verkleurde ontlasting*	pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	cholelithiasis	biliare dilatatie*		cholecystitis
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen</b>		Musculoskeletale pijn**, myalgie**		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		alopecia, hypotrichosis*		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		asthenie, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats (pijn, massa, verharding, nodule, pruritus)		

<b>Onderzoeken</b>		verhoogde ALAT*, abnormale ASAT*, abnormale ALAT*, verhoogd bloed bilirubine*, verhoogde bloedglucose*, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine*, gewichtsafname, verlaagde <u>pancreasenzymen</u> *	verhoogde ASAT*, verhoogde bloed alkalische fosfatase*, abnormale bloed bilirubine*, verlaagd natrium in het bloed*	
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>				allergische reacties ( <u>waaronder</u> <u>angio-oedeem</u> , <u>anafylaxie</u> , <u>overgevoeligheid</u> )

\* gebaseerd op een pool van studies uitgevoerd bij patiënten met acromegalie

\*\* gebaseerd op een pool van studies uitgevoerd bij patiënten met GEP-NETs

#### 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: *Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)*

#### **4.9 Overdosering**

Bij een overdosis is symptomatische behandeling geïndiceerd.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antigroeihormonen,  
ATC-code: H01C B03.

Lanreotide is een octapeptide analoog van natuurlijk somatostatine. Net als somatostatine is lanreotide een remmer van verschillende endocriene, neuro-endocriene, exocriene en paracriene functies. Lanreotide heeft een hoge affiniteit voor humaan somatostatine receptoren (SSTR) 2 en 5 en een verminderde bindingsaffiniteit voor menselijk SSTR 1,3 en 4. Activiteit op menselijk SSTR 2 en 5 is het primaire mechanisme wat verantwoordelijk geacht wordt voor GH inhibitie.

Door zijn selectiviteit voor de secretie van groeihormoon, in vergelijking met die van insuline, is lanreotide geschikt voor de behandeling van acromegalie.

Door inhibitie van de synthese van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) gaat lanreotide de thyroïdfunctie normaliseren van patiënten met thyrotropine secreterende adenomen.

Anderzijds is de remmende werking van lanreotide op de intestinale exocriene secretie, op de hormonen van de spijsverteringsorganen en op het ontstaansmechanisme van de celproliferatie, goed bruikbaar bij de symptomatische behandeling van endocriene tumoren van de spijsverteringsorganen, vooral van neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïd syndroom.

Lanreotide, als somatostatine, vertoont een algemene exocriene anti-secretoire actie. Het remt de basale secretie van motiline, maagremmende peptide en pancreas polypeptiden, maar heeft geen significant effect op de nuchtere secretie of gastrine secretie. Lanreotide remt aanzienlijk de maaltijdgeïnduceerde verhogingen in de a. mesenterica superior bloedstroom en de portaal veneuze bloedstroom. Lanreotide vermindert significant de prostaglandine E1-gestimuleerde jejunale secretie van water, natrium, kalium en chloride. Lanreotide vermindert bij langdurige behandeling de prolactinespiegels bij acromegalie patiënten.

Lanreotide heeft een duidelijk sterkere werking dan het natuurlijk somatostatine en toont een veel langere werkingsduur.

Onderzoek heeft aangetoond dat bij niet voorbehandelde patiënten behandeling met Somatuline de tumor doet slinken (ongeveer 150 mm<sup>3</sup>) bij ongeveer 17 % van de patiënten. Bij een klein aantal patiënten (9/96) veranderde de tumor van een graad III in een graad II tumor. De klinische relevantie van deze resultaten blijft nog onduidelijk.

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek is het effect onderzocht van Somatuline PR 30 mg dat om de 10 dagen werd toegediend aan 80 patiënten met een inoperabele obstructie van het bovenste deel van de darm van maligne origine als gevolg van peritonitis carcinomatosa. Het primaire doel was het beoordelen van het aantal responderende patiënten 7 dagen na een enkele injectie Somatuline PR 30 mg ten opzichte van een placebo. Respons op de behandeling was gedefinieerd als één of minder episoden van braken per dag gedurende ten minste 3 opeenvolgende dagen of het niet opnieuw optreden van braken gedurende ten minste 3 opeenvolgende dagen bij patiënten bij wie de nasogastrische sonde was verwijderd.

In de intent-to-treat-populatie was het percentage responderende patiënten – op basis van ingevulde dagboekkaartjes die op dag 7 werden beoordeeld – hoger bij Somatuline PR 30 mg dan de placebo, hoewel het verschil niet statistisch significant was (41,9% [18/43] versus 29,7% [11/37], odds ratio = 1,75 [95%-BI 0,68, 4,49, p=0.24]).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Somatuline PR 30 mg in alle subgroepen van pediatrische patiënten met acromegalie, hypofysair gigantisme, gastro-intestinale fistels, metastasen in het peritoneum en neoplasma in de hypofyse (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren opgenomen in de lijst van vrijstellingen voor de desbetreffende categorie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intrinsieke farmacokinetische parameters van lanreotide na intraveneuze toediening bij gezonde vrijwilligers toonden een beperkte extravasculaire verdeling aan, met een steady-state verdelingsvolume van 16,1 l. De totale klaring was 23,7 l/u, de terminale halfwaardetijd was 1,14 uur en de gemiddelde residentietijd was 0,68 uur. In studies welke excretie evalueerden werd minder dan 5% van de lanreotide uitgescheiden in de urine en minder dan 0,5% werd onveranderd teruggevonden in de feces, wat wijst op enige biliaire excretie.

Het plasma-profiel van een enkele dosis Somatuline PR 30 mg intramusculair toegediend bij gezonde vrijwilligers wordt gekenmerkt door een initiële snelle afgifte fase, die overeenkomt met de afgifte van peptide welke gebonden is aan het oppervlak van microsferen, en vervolgens door een tweede afgifte fase, gevolgd door een zeer trage daling veroorzaakt door de verlengde afgifte van de werkzame stof die ingesloten is in de microdeeltjes van het geneesmiddel. Na een initiële serumconcentratie piek van  $8,5 \pm 4,7$  ng/ml verkregen tussen 1 en 2 uur na de toediening van het medicijn, dalen de serumspiegels gedurende 1-3 dagen en stijgen dan van dag 3 tot 5 tot dag 14-21 als een "pseudo plateau", met het merendeel van de serumconcentraties rond 1 ng/ml tijdens deze periode. Dit gedrag van verlengde afgifte is beschreven met een gemiddelde residentietijd (MRT) van  $15,0 \pm 1,6$  dagen en een halfwaardetijd van  $5,0 \pm 2,3$  dagen.

Het farmacokinetisch profiel bij acromegalie patiënten na een enkele toediening van Somatuline PR 30 mg is vergelijkbaar met welke verkregen zijn bij gezonde vrijwilligers.

Het farmacokinetisch profiel na herhaalde toediening is ook bestudeerd bij acromegalie patiënten. Steady-state niveau wordt verkregen na de 4<sup>e</sup> opeenvolgende dosis met een piek van  $10,9 \pm 4,4$  ng/ml 2 uur na toediening en vervolgens een "pseudo plateau" gevolgd door een eerste orde kinetiek. De gemiddelde minimum en de gemiddelde serumconcentraties bij steady-state zijn respectievelijk  $2,2 \pm 0,7$  en  $2,8 \pm 0,8$  ng/ml, en er is geen relevante accumulatie waargenomen ( $Rac= 2,2$ ).

### Nier-/ leverfunctiestoornissen

Personen met een ernstig verminderde nierfunctie laten een ongeveer tweevoudige vermindering van de totale serumklaring van lanreotide zien met een consequente toename van de halfwaardetijd en de AUC. Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is een vermindering van de klaring waargenomen (30%). Het distributievolume en de gemiddelde residentietijd (MRT) waren verhoogd bij personen met alle gradaties van leverinsufficiëntie. Het is niet noodzakelijk om de aanvangsdosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen aan te passen, omdat de verwachting is dat bij deze populaties de lanreotide serumconcentraties goed in het bereik van serumconcentraties zullen vallen die bij gezonde proefpersonen veilig getolereerd worden.

### Ouderen

Ouderen laten een toename van de halfwaardetijd en de gemiddelde residentietijd zien, in vergelijking met gezonde jonge proefpersonen. Het is niet nodig de aanvangsdosis bij oudere patiënten aan te passen, omdat de verwachting is dat bij deze populaties de lanreotide serumconcentraties goed in het bereik van serumconcentraties zullen vallen die bij gezonde proefpersonen veilig getolereerd worden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek



- In carcinogeniteit bioassays studies uitgevoerd bij ratten en muizen zijn geen systemische neoplastische veranderingen waargenomen bij doses die hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische doses voor de mens. Een verhoogde incidentie van subcutane tumoren werd waargenomen op de injectieplaats, waarschijnlijk als gevolg van de verhoogde doseringsfrequentie bij dieren (dagelijks) in vergelijking met de maandelijkse dosering bij de mens en zou daarom niet klinisch relevant kunnen zijn.
- In *in vitro* en *in vivo* standaard batterij testen, vertoonde lanreotide geen enkel genotoxisch potentieel.
- Resorptie van microsferen wordt voltooid in 45-60 dagen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Flacon met poeder voor suspensie:

Lactide-glycolide co-polymeer,  
Lactaat-glycolaat co-polymeer,  
Mannitol (E421),  
Natriumcarmellose (E466),  
Polysorbaat 80 (E433).

Ampul met oplosmiddel:

Mannitol (E421),  
Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na reconstitutie dient de suspensie direct toegediend te worden.

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

In de koelkast bewaren (2 °C tot 8 °C) in de originele verpakking.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

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

Poeder in een flacon (type I glas), met een rubberstop (halogenobutyl) en dop (aluminium) en 2 ml oplosmiddel in een ampul (type I glas).

Doos met 1 injectieflacon, 1 ampul, 1 injectiespuit en 2 naalden.

Doos met 2 injectieflacons, 2 ampullen, 2 injectiespuiten en 4 naalden.

Doos met 6 injectieflacons, 6 ampullen, 6 injectiespuiten en 12 naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Het poeder dient te worden gereconstitueerd met het oplosmiddel direct voor injectie, door de flacon voorzichtig te zwenken, zonder de flacon om te keren, tot er een homogene suspensie met een melkachtig uiterlijk is verkregen.

Het is belangrijk dat de injectie van dit product wordt toegediend volgens de instructies in de bijsluiters.

Voor eenmalig gebruik.

Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd of geopend is.

Elke onvolledige of verkeerd uitgevoerde injectie, waarbij een grotere hoeveelheid dan normaal nog in het apparaat gebruikt voor injecteren achterblijft, dient te worden gemeld.

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

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

IPSEN FARMACEUTICA B.V.  
Taurusavenue 33b  
2132 LS HOOFDORP

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

In het register ingeschreven onder nummer RVG 21386

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

Datum van eerste vergunningverlening: 26 juli 1999.  
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2014.

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 1 november 2018