

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Phosphoral 24,4 g / 10,8 g, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

	per dosis van 45 ml	per 1 ml
natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat	24,4 g	0,542 g
dinatriumfosfaat-dodecahydraat	10,8 g	0,24 g

Hulpstof(fen) met bekend effect: Ethanol, Natrium, Natriumbenzoaat (E211).

Phosphoral bevat 29 mg ethanol per dosis.

Iedere 45 ml fles bevat 5 g natrium en 15 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank. Heldere, kleurloze oplossing met gember-citroen geur, vrij van neerslag en troebeling.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als darmreinigingsmiddel om de patiënt voor te bereiden op een colon-operatie of om het colon voor te bereiden op röntgen- of endoscopisch onderzoek.

Darmreinigingsmiddelen dienen niet te worden beschouwd als behandelingsmiddelen voor obstipatie.

Phosphoral is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Phosphoral wordt in twee afzonderlijke doses aan volwassenen toegediend.

Oudere patiënten:

Phosphoral dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen. Voor deze groep patiënten is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een nierfunctiestoornis:

Phosphoral is gecontra-indiceerd voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een leverfunctiestoornis:

De veiligheid en werkzaamheid van Phosphoral bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Phosphoral is gecontra-indiceerd voor patiënten met ascites (zie rubriek 4.3).

Pediatische patiënten:

Phosphoral is gecontra-indiceerd voor kinderen onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De inname van Phosphoral moet op de dag vóór de ziekenhuisafpraak beginnen.

Indien de ziekenhuisafpraak vóór 12 uur 's middags is dan moeten de dosis instructies voor een ochtendafpraak worden gevolgd. Voor afspraken na 12 uur 's middags moeten de instructies voor een middagafpraak worden gevolgd.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

Ochtendafpraak

De dag vóór uw afspraak

07.00 uur

In plaats van het ontbijt tenminste één vol glas "**heldere vloeistof**" of water drinken. U kunt meer drinken indien u dat wenst.

"**Heldere vloeistoffen**" zijn o.a. heldere soep, gezeefd vruchtensap zonder vruchtvlees, thee of koffie zonder melk, heldere koolzuurhoudende en niet-koolzuurhoudende niet-alcoholische dranken, bijv. limonade.

Eerste dosis – *onmiddellijk hierna 45 ml in een half glas (120 ml) koud water verdunnen. Deze oplossing drinken, gevolgd door een vol glas (240 ml) koud water. U kunt nog meer koud water drinken indien gewenst.*

Drink zoveel mogelijk extra om het vocht wat verloren gaat tijdens de ontlasting aan te vullen.

13.00 uur

middageten In plaats van het middageten tenminste drie volle glazen (720 ml) "**heldere vloeistof**" of water drinken. U mag meer drinken indien u dat wenst.

19.00 uur

avondeten In plaats van het avondeten tenminste een vol glas "**heldere vloeistof**" of water drinken. U mag meer drinken indien u dat wenst.

Tweede dosis – *Onmiddellijk hierna. 45 ml verdunnen in een half glas (120 ml) koud water.. Deze oplossing drinken, gevolgd door een vol glas (240 ml) koud water, of meer indien gewenst. Tot middernacht mag U zoveel water of "**heldere vloeistof**" drinken als u nodig acht.*

Het drinken van grote hoeveelheden heldere vloeistoffen geeft meer zekerheid dat de darmen schoon zijn voor onderzoek.

Middagafpraak

De dag vóór uw afspraak

13.00 uur

middageten U kunt een lichte snack eten. Na het middageten mag u geen vast voedsel innemen, tot na uw ziekenhuisafpraak.

19.00 uur

avondeten In plaats van het avondeten tenminste één vol glas "**heldere vloeistof**" of water drinken. U mag meer drinken indien u dat wenst.

Eerste dosis – Onmiddellijk hierna 45 ml in een half glas (120 ml) koud water verdunnen. Deze oplossing drinken, gevolgd door een vol glas (240 ml) koud water. U kunt meer drinken indien gewenst.

Drink zoveel mogelijk extra om het vocht wat verloren gaat tijdens de ontlasting aan te vullen.

Gedurende de avond tenminste drie volle glazen (720 ml) “**heldere vloeistof**” of water drinken voordat u naar bed gaat.

De dag van uw afspraak

07.00 uur

ontbijt In plaats van het ontbijt tenminste één glas “**heldere vloeistof**” of water drinken. U mag meer drinken indien u dat wenst.

Tweede dosis – Onmiddellijk hierna 45 ml in een half glas (120 ml) koud water verdunnen. Deze oplossing drinken, gevolgd door tenminste één vol glas (240 ml) koud water.

Drink zoveel mogelijk extra om het vocht wat verloren gaat tijdens de ontlasting aan te vullen. Het drinken van grote hoeveelheden heldere vloeistoffen geeft meer zekerheid dat de darmen schoon zijn voor onderzoek.

U mag tot 08.00 uur ‘s morgens meer water of “**heldere vloeistof**” drinken indien gewenst.

Dit product zorgt gewoonlijk voor een stoelgang binnen 1/2 tot 6 uur.

Na de procedure:

Om tijdens de voorbereiding voor de procedure verloren vocht te vervangen dienen patiënten te worden aangemoedigd na afloop veel te drinken.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij:

- kinderen beneden 18 jaar;
- misselijkheid, braken of maagpijn;
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Niet gebruiken bij patiënten met:

- nierfunctiestoornis;
- primaire hyperparathyreoïdie in verband met hypercalciëmie;
- symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse III of IV);
- ascites;
- bekende of vermoede gastro-intestinale obstructie;
- megacolon (angeboren of verkregen);
- maagdarmporatie;
- ileus;
- actieve inflammatoire darmaandoening.

Phosphoral dient niet te worden gebruikt in combinatie met andere natriumfosfaatbevattende laxativa.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Phosphoral is zelden geassocieerd met ernstige en potentieel fatale gevallen van elektrolytenstoornissen bij bejaarde patiënten. De benefit/risk ratio van Phosphoral moet zorgvuldig worden

afgewogen voordat een behandeling wordt gestart bij deze risicogroep.

Wanneer Phosphoral voorgeschreven wordt aan een willekeurige patiënt dient speciale aandacht te worden gegeven aan de bekende contra-indicaties, het belang van adequate vochtinname en –bij risicogroepen (zie hieronder en rubriek 4.2 en 4.3)- het belang van het meten van electrolytenspiegels voor en na de behandeling.

Patiënten met een verhoogd risico

Men moet voorzichtig zijn bij patiënten met een verhoogd risico van onderliggende nierfunctiestoornis, reeds bestaande elektrolytverstoringen, verhoogd risico op elektrolytverstoringen (bijv. dehydratie, maagretentie, colitis, onvermogen voldoende vocht in te nemen, hypertensie of andere aandoeningen waarbij de patiënten producten innemen die kunnen leiden tot dehydratie, zie hieronder), hypotensie met klinische impact of in verband met hypovolemie, hartaandoeningen, acuut myocardinfarct, instabiele angina, of bij verzwakte of oudere patiënten. Bij deze risicopatiënten moeten de natrium-, kalium-, calcium-, chloride-, bicarbonaat-, fosfaat-, bloed-ureumstikstof- en creatininespiegels voor en na behandeling worden gemeten, indien klinisch geïndiceerd.

Dehydratie

De werking van dit product treedt meestal op na ½ tot 6 uur. Als er geen ontlasting binnen 6 uur na inname van Phosphoral heeft plaatsgevonden, instrueer de patiënt dan het gebruik te stoppen en onmiddellijk een arts te waarschuwen omdat er dan dehydratie kan optreden.

Men dient patiënten te waarschuwen dat frequente, vloeibare ontlasting is te verwachten. Patiënten dienen bemoedigd te worden zoveel mogelijk water te drinken om dehydratie te helpen voorkomen. Onvoldoende vochtinname bij gebruik van een effectief laxermiddel kan leiden tot overmatig vochtverlies waardoor dehydratie en hypovolemia kan ontstaan. Dehydratie en hypovolemia als gevolg van laxermiddelen kunnen verergeren door onvoldoende vochtinname, misselijkheid, braken, verminderde eetlust of gebruik van antihypertensiva (bijv. angiotensine-converterend enzym remmers (ACE-remmers), angiotensinereceptorblokkers (ARB's), calciumkanaalblokkers), diuretica en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), en kunnen gerelateerd worden aan acuut nierfalen. Er zijn zeldzame rapportages geweest van acuut nierfalen bij laxermiddelen waaronder natriumfosfaten en PEG-3350.

Van patiënten met een aandoening die kan leiden tot dehydratie of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de glomerulaire filtratiesnelheid kunnen verminderen, moet de vochtbalans worden beoordeeld voorafgaand aan het gebruik van een laxermiddel en zij moeten op een voor hen geschikte wijze worden behandeld.

Nefrocalcinose als gevolg van acute fosfaatnephropathie

Nefrocalcinose, gerelateerd aan acuut nierfalen en afzettingen van calciumfosfaatkristallen in de niertubuli, is zelden gemeld bij patiënten die natriumfosfaat gebruikten voor darmreiniging. Nefrocalcinose is een ernstige bijwerking die kan leiden tot een blijvende nierfunctiestoornis waarvoor langdurig dialyse nodig is. Het merendeel van deze gevallen trad op bij oudere, vrouwelijke patiënten die geneesmiddelen gebruikten tegen hypertensie, of andere geneesmiddelen zoals diuretica of NSAID's, die kunnen leiden tot dehydratie.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van Phosphoral waarbij aanbevolen wordt vooral aandacht te besteden aan de bekende contra-indicaties, een adequate vochtinname vóórafgaand aan, tijdens de bereiding en na de procedure en de naleving van de aanbevolen tijd tussen beide doseringen.

Verstoringen van de electrolytenbalans

Er bestaat een kans op verhoogde serumspiegels van natrium en fosfaat en verlaagde spiegels van calcium en kalium, waardoor hypernatriëmie, hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hypokaliëmie en acidose kunnen optreden.

Hyponatriëmie, mogelijk met als complicatie neurologische aandoeningen, zoals verwardheid, coma of convulsies, kan voorkomen.

Een geringe QT intervalverlenging kan zelden als gevolg van elektrolytverstoringen optreden, zoals hypocalciëmie of hypokaliëmie. Deze veranderingen zijn klinisch niet significant.

Hypomotiliteit

Wees voorzichtig met het gebruik bij patiënten met hypomotiliteitsstoornissen of die een chirurgische ingreep hebben ondergaan in het maagdarmsstelsel of andere medische aandoeningen hebben die hen predisponeren voor hypomotiliteitsstoornissen. Wanneer een patiënt een colostoma of ileostoma heeft gehad, of zich aan een zoutarm dieet moet houden, moet de drank met voorzichtigheid worden gebruikt, aangezien er een verstoring van de electrolytenbalans, dehydratie of een gestoorde zuurbalans kan optreden.

Laesies

Enkelvoudige of meervoudige aftoïde punctiforme laesies zijn door middel van endoscopie waargenomen in het rectosigmoïde gebied. Deze waren als lymfoïde follikels of discrete inflammatoire infiltraten of epitheelcongesties of epitheelveranderingen zichtbaar in het colonpreparaat. Deze afwijkingen waren niet klinisch significant en verdwenen spontaan zonder enige behandeling.

Dit geneesmiddel bevat 5000 mg natrium per dosis van 45 ml, overeenkomend met 250% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Er dient rekening mee te worden gehouden dat dit middel schadelijk kan zijn voor patiënten die een natriumarm dieet moeten volgen.

Dit geneesmiddel bevat 15 mg natriumbenzoaat (E211) in elke dosis van 45 ml.

Dit middel bevat 29 mg alcohol (ethanol) per dosis van 45 ml. De hoeveelheid per in dit middel komt overeen met minder dan 0.73 ml bier of 0.29 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die antihypertensiva gebruiken (bijv. calciumkanaalblokkers, angiotensine-converterend enzym remmers (ACE-remmers), angiotensinereceptorblokkers (ARB's)), diuretica, lithiumbehandeling of andere medicatie gebruiken die de elektrolytenhuishouding zouden kunnen beïnvloeden, omdat hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypernatriëmie, dehydratie en acidose kunnen optreden.

Gedurende het gebruik van Phosphoral kan de absorptie van geneesmiddelen uit het gastro-intestinale stelsel vertraagd of zelfs volkomen verhinderd worden. De werkzaamheid van regelmatig gebruikte orale geneesmiddelen (bijv. orale voorbehoedsmiddelen, anti-epilepsiemiddelen, antidiabetica, antibiotica) kan verminderd of geheel afwezig zijn. Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen indien geneesmiddelen worden gebruikt die het QT-interval kunnen verlengen.

Wees voorzichtig met het gebruik bij patiënten die parathyroïdhormoonmedicaties innemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens bekend van Phosphoral bij zwangerschap noch zijn er gegevens uit dierstudies beschikbaar met betrekking tot effect op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling. Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Phosphoral mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij echt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Phosphoral in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien natriumfosfaat terecht kan komen in de moedermelk, wordt aanbevolen de moedermelk te verzamelen en weg te gooien vanaf de eerste dosis tot 24 uur na de tweede dosis van het darmreinigingsmiddel. Vrouwen dienen hun kinderen geen borstvoeding te geven tot 24 uur na de tweede dosis Phosphoral.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van Phosphoral op de fertiliteit van de man en de vrouw

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

Phosphoral kan duizeligheid veroorzaken, waarschijnlijk als gevolg van dehydratie, en dit kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met frequenties die overeenkomen met: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN

Zeer zelden
overgevoeligheid

VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN

Soms
dehydratie

Zeer zelden
hyperfosfatemie
hypocalciëmie
hypokaliëmie
hypernatriëmie
metabole acidose
tetanie

Niet bekend

Hyponatriëmie, met als complicatie neurologische aandoeningen, zoals verwardheid, coma of convulsies

ZENUWSTELSELAANDOENINGEN

Zeer vaak
duizeligheid

Vaak

hoofdpijn

Zeer zelden

bewustzijnsverlies
paresthesie

HARTAANDOENINGEN

Zeer zelden

myocard infarct
aritmieën

BLOEDVATAANDOENINGEN

Zeer zelden

hypotensie

MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN

Zeer vaak

diarree
buikpijn
opgezetten buik
misselijkheid

Vaak

braken
abnormale colonoscopie (enkelvoudige of meervoudige aftoëde punctiforme laesies in het rectosigmaïde gebied die niet klinisch significant zijn en spontaan verdwijnen zonder enige behandeling)

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN

Zeer zelden

allergische dermatitis

SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN

Zeer zelden

spierkramp

NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN

Zelden

Nefrocalcinose als gevolg van acute fosfaatnephropathie

Zeer zelden

acuut nierfalen
chronisch nierfalen

ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN

Zeer vaak

koude rillingen
asthenie

Vaak

pijn op de borst

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn fatale gevallen voorgekomen van hyperfosfatemie gepaard gaande met hypocalciëmie, hypernatriëmie en acidose, wanneer Phosphoral in excessieve doseringen aan kinderen of aan patiënten met obstructie is toegediend.

Patiënten met overdosering kunnen de volgende symptomen hebben: dehydratie, hypotensie, tachycardie, bradycardie, tachypnoe, hartstilstand, shock, respiratoir falen, dyspnoe, convulsies, paralytisch ileum, angst, pijn. Overdosering kan leiden tot verhoogde serumspiegels van natrium en fosfaat en verlaagde spiegels van calcium en kalium. In die gevallen kan dan hypernatriëmie, hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hypokaliëmie en acidose optreden.

Er zijn ook gedocumenteerde gevallen van compleet herstel van een overdosering, zowel bij kinderen die per ongeluk Phosphoral kregen als bij patiënten met obstructie, van wie één een zesvoudige dosis kreeg toegediend.

Herstel van het toxische effect van het innemen van een te grote dosis kan gewoonlijk worden verkregen door middel van rehydratie, hoewel de intraveneuze toediening van 10% calciumgluconaat nodig kan zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: osmotisch werkende laxermiddelen, ATC-code: A06AD17

Phosphoral is een zouthoudend laxermiddel; de laxerende werking ontstaat door het osmotische effect, hetgeen verhoogde retentie van vocht in het lumen van de dunne darm teweegbrengt. Door de toename van vocht in het ileum wordt uitzetting veroorzaakt, waardoor peristaltiek en ontlasting worden bevorderd.

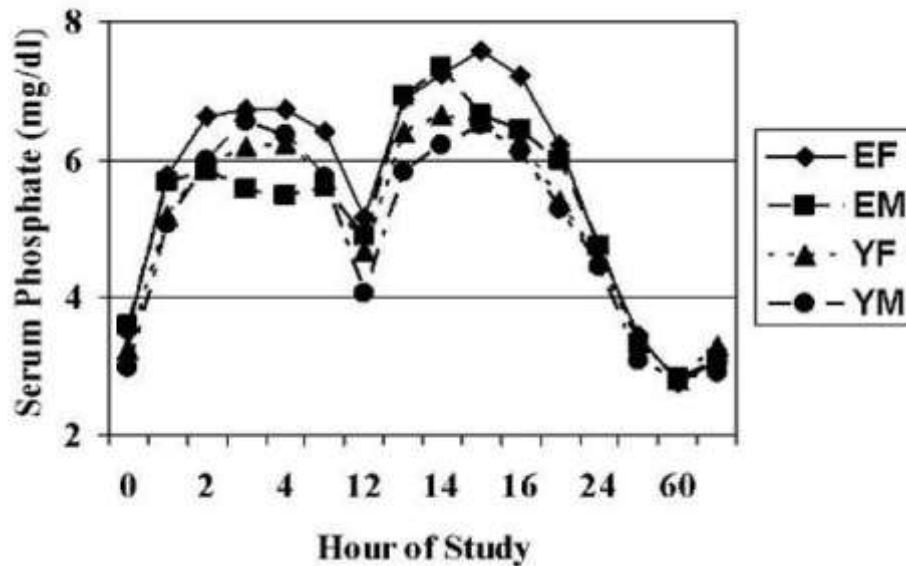
5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Toediening van een orale oplossing met natriumfosfaten veroorzaakte bij gezonde vrijwilligers verschuivingen van serumelektrolyten van voorbijgaande aard. Er is een open-label studie uitgevoerd met vierentwintig gezonde, volwassen vrijwilligers die een orale natriumfosfaatoplossing kregen voor de evaluatie van het tijdsverloop en de mate van elektrolytenverschuivingen in twee leeftijds- en twee geslachtsgroepen. De studie was zo opgezet dat de darmvoorbereiding werd nagebootst, die gewoonlijk voorafgaand aan colonoscopie wordt toegepast, inclusief een helder, vloeibaar dieet, tijdstip van natriumfosfaat toediening en de juiste vochtinname. Het gevolgde schema van 2 x 45 ml oraal natriumfosfaat en aanvullend heldere vloeistoffen was in overeenstemming met het goedgekeurde doseringsschema van het product. De studiepopulatie was qua leeftijd en geslacht in evenwicht. De helft van de studiedeelnemers was 65 jaar of ouder.

Uit de resultaten bleken de serumconcentraties van natrium en fosfaat na iedere dosering toe te nemen en die van kalium en calcium af te nemen.

De gemiddelde concentratie serumfosfaat bedroeg bij alle proefpersonen 3,33 mg/dl op baseline, bereikte vervolgens een piek van 6,26 mg/dl op uur 3, daalde vlak voor de tweede dosis (uur 12) tot 4,70 mg/dl en bereikte opnieuw een piek van 6,86 mg/dl op uur 14. Op uur 36 waren alle serumfosfaatconcentraties weer normaal.

In de afbeelding is het tijdsverloop te zien van de gemiddelde concentratie serumfosfaat voor elke geslachts- en leeftijdsgroep. Oudere vrouwen (EF) ondervonden de grootste veranderende waarden.



De gemiddelde natriumconcentratie in het serum fluctueerde binnen het normale bereik (134-147 mmol/l), maar bij 4 proefpersonen kwamen de natriumwaarden uit boven de bovengrens van het normale bereik.

De daling in de concentraties kalium en calcium fluctueerde binnen het normale individuele bereik en keerde vervolgens 12 uur na toediening van de tweede dosis terug naar de baselinewaarden. 29% van de proefpersonen meldde serumcalciumwaarden onder de normale ondergrens (8,5 mg/dl) gedurende 36 uur na toediening van de eerste dosis. Er zijn echter geen klinische gevallen van hypocalciëmie waargenomen.

Samenvattend waren de verschuivingen in de serum elektrolytenconcentraties bij gezonde, volwassen vrijwilligers, die in verband worden gebracht met de toediening van 2 x 45 ml NaP, niet klinisch significant en van voorbijgaande aard en verdwenen deze binnen 12 tot 24 uur na voltooiing van de darmvoorbereiding .

Het effect op de farmacokinetiek van Phosphoral voor patiënten met nierfunctiestoornissen is niet onderzocht. Deze gegevens kunnen niet van gezonde vrijwilligers op risicopatiënten (bijv. nierpatiënten) worden geëxtrapoleerd (zie rubrieken 4.3, 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn bij dieren geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met Phosphoral.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
 Sacharinenatrium
 Natriumbenzoaat (E211)
 Gember-citroensmaak*
 Gezuiverd water

*Gember-citroensmaak:
 Oleoresin gember
 Alcohol

Citroenolie
Deels gedeterpineerd citroenolie
Citroenzuur
Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening onmiddellijk gebruiken. Een eventueel niet gebruikt gedeelte weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Phosphoral wordt geleverd in verpakkingen met daarin 2x45 ml of 100x45 ml (ziekenhuisverpakking) polyethyleen flessen met een schroefdop van polypropyleen met aluminiumfolie-voering.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet vóór gebruik worden verdund met water.

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

Casen Recordati, S.L.
Autovía de Logroño, Km. 13,300
50180 UTEBO. Zaragoza (Spanje)

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

RVG 21551

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 1997
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 30 april 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 23 maart 2022