

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XENAZINE 25, tabletten 25 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 25 mg tetrabenazine.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 64 mg lactosemonohydraat.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

Geel - bleekgele ronde tabletten met ' CL 25' op één zijgezicht en één enkele breukstreep aan één zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

#### Volwassenen

De aanvangsdosis is 12,5 mg per dag, welke over de loop van 7 weken getitreerd kan worden tot een maximale dosis van 100mg per dag. De dagelijkse dosis wordt verdeeld over drie porties.

Titratie dient te geschieden op geleide van het effect en/of het optreden van bijwerkingen (sedatie, depressie, Parkinsonism).

#### Pediatrische populatie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij kinderen.  
Gebruik bij kinderen wordt niet aanbevolen.

#### Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij ouderen, zie rubriek 5.1.

Wijze van toediening

De tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen zoals genoemd in rubriek 6.1.
- Suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten in de anamnese
- Onbehandelde of ontoereikend behandelde depressie
- Borstvoeding
- Gelijktijdig gebruik of gebruik in de laatste 14 dagen van Monoamine-oxidase remmers (MAOI) (zie rubriek 4.5 en 4.8)
- Leverfalen, Child-Pugh klasse 5 tot 9
- Gelijktijdig gebruik van resepine (zie rubriek 4.5)
- Parkinsonisme en hypokinetisch rigide syndroom

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De dosering van tetrabenazine dient getitreerd te worden om de meest passende dosering voor elke patiënt vast te stellen. *In-vitro*- en *in-vivo*studies hebben aangetoond dat de tetrabenazinemetabolieten  $\alpha$ -HTBZ en  $\beta$ -HTBZ substraten zijn voor CYP2D6 (zie rubriek 5.2). Daarom kan de vereiste dosering afhangen van de CYP2D6-status van de patiënt en concomitante geneesmiddelen die het CYP2D6 sterk remmen (zie rubriek 4.5).

Wanneer tetrabenazine voor het eerst wordt voorgeschreven dient de behandeling langzaam getitreerd te worden gedurende enkele weken om de optimale dosering te identificeren met de juiste balans tussen de werkzaamheid (vermindering chorea) en bijwerkingen. Indien bijwerkingen niet verdwijnen of verminderen moet worden overwogen de behandeling met tetrabenazine te staken.

Wanneer een stabiele dosering is vastgesteld dient de behandeling periodiek te worden heroverwogen in de context van de progressie van de onderliggende aandoening van de patiënt en de concomitante geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Depressie/Suïcidale neigingen

Tetrabenazine kan depressie veroorzaken of een reeds aanwezige depressie verergeren. Er zijn gevallen gemeld van suïcidale gedachten en gedragingen bij patiënten die dit middel gebruiken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met depressie of eerdere suïcidale gedragingen of gedachten in de anamnese (zie rubriek 4.3) Patiënten dienen intensief gemonitord te worden op het ontstaan van dergelijke bijwerkingen en patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnformeerd over dit risico en worden geïnstrueerd elke zorg direct aan de behandelaar te melden.

Wanneer depressie of suïcidale gedachten ontstaat kan dit worden beheerst door de dosering tetrabenazine te verlagen en/of door antidepressieve behandeling te starten. Indien de depressie of suïcidale gedachten ernstig zijn, of niet van voorbijgaande aard dient beëindiging van de behandeling met tetrabenazine en het starten met antidepressieve behandeling te worden overwogen.

#### Woede en agressie

Er is een mogelijk risico op het ontstaan of verergeren van woedeaanvallen en agressief gedrag bij patiënten die tetrabenazine gebruiken met een voorgeschiedenis van depressie of andere psychiatrische aandoeningen.

### Parkinsonisme

Tetrabenazine kan parkinsonisme veroorzaken. De dosering tetrabenazine dient aangepast te worden op basis van het klinisch beeld om deze bijwerking te verminderen.

### Tardieve dyskinesie

Tetrabenazine resulteert in centrale depletie van monoaminen waardoor extrapiramidale symptomen kunnen ontstaan en in theorie kan tardieve dyskinesie bij mensen worden veroorzaakt.

### Maligne Neuroleptisch Syndroom (NMS)

Maligne Neuroleptisch Syndroom is gemeld bij patiënten die behandeld worden met tetrabenazine. Dit kan snel na het starten van de behandeling optreden, bij wijzigingen van dosering of na langdurige behandeling. Klinische symptomen van NMS zijn onder meer: hyperpyrexie, spierstijfheid, veranderd bewustzijn en tekenen van autonome instabiliteit (onregelmatige polsslag of bloeddruk, tachycardie, diaforese en hartritmestoornissen). Verder kan er sprake zijn van verhoogde creatinine fosfokinase, myoglonurie, rhabdomyolyse en acuut nierfalen. Bij het vermoeden van NMS dient tetrabenazine onmiddellijk gestaakt te worden en dient passende ondersteunende behandeling te worden ingezet.

Indien de patient na het herstel van NMS opnieuw behandeld dient te worden met tetrabenazine dient de herintroductie zorgvuldig te worden overwogen. De patient dient intensief gemonitord te worden aangezien terugkerende gevallen van NMS bekend zijn.

### QTc verlenging

Tetrabenazine veroorzaakt een kleine toename (rond 8 ms) in het gecorrigeerde QT interval. Voorzichtigheid is aangewezen indien tevens andere geneesmiddelen worden gebruikt die het QTc interval verlengen en bij patiënten met aangeboren lang-QT syndromen of bij een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen (zie rubriek 4.5).

### Hartziekten

Tetrabenazine is niet onderzocht bij patiënten met een myocardinfarct of instabiele hartaandoeningen in de recente historie.

### Acathisie, rusteloosheid en agitatie

Patiënten dienen gemonitord te worden op de aanwezigheid van acathisie en op tekenen en symptomen van rusteloosheid en agitatie, aangezien deze indicatief kunnen zijn voor het ontwikkelen van acathisie. Indien een patiënt acathisie ontwikkelt dient de dosering tetrabenazine te worden verlaagd. In sommige gevallen dient de behandeling mogelijk gestaakt te worden.

### Sedatie en slaperigheid

Sedatie is de meest voorkomende dosislimiterende bijwerking van tetrabenazine. Patienten dienen gewaarschuwd te worden om voorzichtigheid te betrachten bij het uitvoeren van activiteiten waarbij mentale alertheid is vereist, zoals het besturen van een motorvoertuig of gevaarlijke machines, totdat men is ingesteld op een onderhoudsdosering en men ervaring heeft met de invloed van het geneesmiddel.

### Orthostatische hypotensie

Tetrabenazine kan orthostatische hypotensie veroorzaken bij therapeutische doseringen. Dit dient in overweging te worden genomen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie of de

effecten hiervan. Het monitoren van vitale functies in staande houding dient te worden overwogen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie.

#### Hyperprolactinemie

Tetrabenazine verhoogt de serum prolactinespiegels bij mensen. Na toediening van 25 mg aan gezonde vrijwilligers was er 4 tot 5-voudige stijging van de piek plasmaspiegel.

Weefselcultuur experimenten tonen aan dat circa een derde van het aantal humane borstkankers *in vitro* prolactine afhankelijk zijn, een factor van mogelijk belang wanneer tetrabenazine wordt overwogen bij een patient met eerder gediagnosticeerde borstkanker. Hoewel amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en impotentie veroorzaakt kunnen worden door verhoogde serum spiegels, is de klinische significantie van verhoogde serum prolactinespiegels voor de meeste patiënten onbekend.

Een chronische stijging van de serum prolactinespiegels (hoewel niet onderzocht in het tetrabenazine ontwikkelprogramma) is in verband gebracht met een lagere oestrogeen spiegel en een verhoogd risico op osteoporose. Bij een klinische verdenking van een symptomatische hyperprolactinemie is nader laboratoriumonderzoek aangewezen en dient staken van de behandeling met tetrabenazine te worden overwogen.

#### Binding aan melanine-bevattende weefsels

Aangezien tetrabenazine of zijn metabolieten binden aan melanine-bevattende weefsels, kan er accumulatie in deze weefsels plaatsvinden na verloop van tijd. Dit vergroot de kans dat tetrabenazine toxiciteit kan veroorzaken in deze weefsels na langdurig gebruik. De klinische relevantie van de binding van tetrabenazine aan melanine-bevattende weefsels is onbekend. Hoewel er geen specifieke aanbevelingen zijn voor periodiek opthalmologische monitoring dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van de mogelijkheid van opthalmologische effecten bij langdurige blootstelling.

#### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactoseintolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Laboratorium onderzoek

Geen klinisch relevante veranderingen in labparamaters zijn gemeld tijdens de klinische studies met tetrabenazine. In gecontroleerde klinische studies veroorzaakte tetrabenazine een kleine gemiddelde toename in ALT en AST labwaarden in vergelijking met placebo.

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

Er zijn geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd. De enzymen betrokken bij het metabolisme van tetrabenazine zijn deels onbekend. *In vitro* studies tonen aan dat tetrabenazine een remmer van CYP2D6 kan zijn en daardoor kan leiden een verhoogde plasmaspiegel van geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zoals metoprolol, amitriptyline, imipramine, haloperidol en risperidon.

#### Patiënten die CYP2D6 remmende middelen gebruiken

*In vitro* en *in vivo* studies tonen aan dat de metabolieten van tetrabenazine  $\alpha$ -DTBZ en  $\beta$ -DTBZ substraten van CYP2D6 zijn. Voorzichtigheid is geboden wanneer een CYP2D6 remmer (zoals fluoxetine, paroxetine, kinidine, duloxetine, terbinafine, amiodaron of sertraline) wordt ingezet bij een patient die reeds is ingesteld op een stabiele dosering

tetrabenazine en een dosisreductie van tetrabenazine dient te worden overwogen. Het effect van matige of zwakke CYP2D6 remmers zoals duloxetine, terbinafine, amiodaron of sertraline is niet beoordeeld.

#### Andere cytochroom P450 remmers

Op basis van in vitro studies is een klinisch significante interactie tussen tetrabenazine en andere P450 remmers (anders dan CYP2D6 remmers) niet waarschijnlijk.

#### Levodopa

Tetrabenazine remt de werking van levodopa en verzwakt daardoor het effect ervan.

#### Monoamine-oxidaseremmers

Tetrabenazine dient niet toegepast te worden indien tevens MAO-remmers worden gebruikt vanwege het risico van mogelijk ernstige interacties welke kunnen leiden tot een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.3). Er dient een tussen periode van tenminste 14 dagen te worden aangehouden tussen het staken van de MAO-remmer en het starten van de behandeling met tetrabenazine.

#### Gelijktijdig gebruik van neuroleptische geneesmiddelen

Bijwerkingen geassocieerd met tetrabenazine, zoals QTc verlenging, NMS en extrapiramidale stoornissen, kunnen worden verergerd door gelijktijdig gebruik van dopamine antagonisten. De mogelijkheid bestaat dat er een significante dopamine depletie optreedt bij gelijktijdig gebruik van tetrabenazine met neuroleptische middelen (zoals haloperidol, chloorpromazine, metoclopramide, etc) en patiënten dienen klinisch gemonitord te worden op het ontwikkelen van parkinsonisme.

#### Antihypertensiva en bètablokkers

Het gelijktijdig gebruik van tetrabenazine met antihypertensiva en bètablokkers kan het risico op het optreden van orthostatische hypotensie vergroten.

#### Interactie met middelen met een dempend effect op het CZS

Het mogelijk optreden van additieve dempende effecten dient in overweging te worden genomen wanneer tetrabenazine wordt gebruikt in combinatie met stoffen met een dempend effect op het CZS (waaronder alcohol, neuroleptica, hypnotica en opioïden)

#### Geneesmiddelen met QTc verlenging

Tetrabenazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt naast geneesmiddelen met een bekende QTc verlenging, waaronder antipsychotica (zoals chloorpromazine, thioridazine), antibiotica (zoals gatifloxacin, moxifloxacin) en klasse IA en III antiarrhythmica (zoals kinidine, procainamide, amiodaron, sotalol).

#### Reserpine

Gelijktijdig gebruik van tetrabenazine en reserpine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Reserpine bindt irreversibel aan VMAT2 en het effect houdt enkele dagen aan. Voorzichtigheid is daarom aangewezen wanneer een patiënt wordt omgezet van reserpine naar toediening van tetrabenazine. De behandelaar dient te wachten tot de chorea weer optreedt voor tetrabenazine om overdosering en ernstige depletie van serotonine en noradrenaline in het CZS te voorkomen. Aangezien de effecten van reserpine verlengd kunnen houden is klinische beoordeling en waakzaamheid vereist wat betreft de periode van het staken van reserpine en het starten met tetrabenazine.

### Digoxine

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Een studie onder gezonde vrijwilligers toont aan dat tetrabenazine (25 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen) geen effect heeft op de biologische beschikbaarheid van digoxine, wat erop wijst dat bij deze dosering tetrabenazine geen invloed heeft op P-glycoproteïne in het maagdarmkanaal. *In vitro* studies geven ook geen aanwijzingen dat tetrabenazine of zijn metabolieten remmers zijn van P-glycoproteïne.

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

### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende en kwalitatief goede studies beschikbaar over het gebruik van tetrabenazine bij zwangere vrouwen.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reprotoxiciteit gebleken. Het mogelijke risico bij mensen is onbekend. Gebruik van tetrabenazine wordt niet geadviseerd gedurende een zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Het effect van tetrabenazine op weeën en de bevalling bij mensen is onbekend.

### Borstvoeding

Het is onbekend of tetrabazine of zijn metabolieten overgaan in de moedermelk. Risico's voor de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Tetrabenazine is gecontraïndiceerd gedurende het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3)

### Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met tetrabenazine kwam geen bewijs naar voren van enig effect op zwangerschap of *in utero* overleving. De cycluslengte werd verlengd en een vertraging in vruchtbaarheid werd gezien.

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

Tetrabenazine kan slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beperken.

## **4.8 Bijwerkingen**

Dosis beperkende bijwerkingen treden op in 45% van de gevallen. Tot de bekende bijwerkingen behoren slaperigheid, depressie en parkinsonisme. De bijwerkingen verdwijnen over het algemeen zodra de behandeling wordt stopgezet.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<b>Ongewenste effecten</b>					
	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend  (Kan niet worden geschat op basis an de beschikbare data.)

<b>Infecties en infestaties</b>					Pneumonie	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					Leucopenie	
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressie	Agitatie Angstigheid Slapeloosheid Verwardheid			Agressie Woede Suicidale gedachten Zelfmoordpoging	Desoriëntatie Zenuwachtigheid Rusteloosheid Slaapstoornissen
<b>Metabolische- en voedingsstoornissen</b>					Verminderde eetlust Dehydratie	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Slaperigheid Parkinsonisme (daartoe kunnen: Evenwichtstoornissen behoren), Beven, Speekselvloed				Maligne neuroleptica syndroom	Ataxie, Acathisie Dystonie Geheugenverlies Duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>					Oculogyrische crisis Fotofobie	
<b>Hartaandoeningen</b>						Bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen:</b>						Posturale hypotensie  Hypertensieve crisis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen:</b>						Slikproblemen Misselijkheid Braken Epigastrische pijn Diarree Constipatie Droge mond
<b>Huid- en onderhuidse weefsel aandoeningen:</b>					Rash  Pruritus  Urticaria	Hyperhydrose
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</b>						Onregelmatige menstruele cyclus
<b>Algemene aandoeningen en reacties op de toedieningsplaats:</b>						Vermoeidheid Zwakte Hypothermie

Onderzoek					Gewichtsafname	
Verwonding, vergiftiging en procedurele complicaties:					Vallen	

#### 4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering kunnen acute dystonie, oculogyrische crisis, misselijkheid, overgeven, diarree, zweten, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, hypothermie, sedatie, rubor en tremor omvatten.

De behandeling dient te bestaan uit algemene maatregelen zoals die bij de behandeling van de overdosering van een willekeurig geneesmiddel met een effect op het CZS worden ingezet. Algemene ondersteunende en symptomatische maatregelen zijn aanbevolen. Hartritme en vitale functies dienen gemonitord te worden. Bij de behandeling van een overdosering dient de kans van betrokkenheid van andere geneesmiddelen altijd te worden overwogen. De voorschrijver moet overwegen contact op te nemen met een vergiftigingencentrum over de behandeling van iedere overdosering.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Other nervous system drugs, ATC-code: N07XX06

Uit onderzoek bij dieren blijkt dat tetrabenazine het metabolisme van biogene aminen verstoort, bijvoorbeeld dat van serotonine en noradrenaline, en dat deze activiteit zich voornamelijk beperkt tot de hersenen. De veronderstelling is dat het effect van tetrabenazine op aminen in de hersenen de klinische effecten bij de mens verklaart.

Tetrabenazine remt de heropname van monoaminen in de eindblaasjes van de pre-synaptische neuronen in het centrale zenuwstelsel. Dit resulteert in een depletie van monoaminen waaronder dopamine. De dopamine depletie resulteert in een hypokinesie waardoor de chorea in de ziekte van Huntington wordt gedempt.

Tetrabenazine remt de heropname van monoamines in de synaptische uiteinden via een reversibele en kortdurende binding aan de vesiculaire monoamine transporter (VMAT). VMAT 2 transporteert monoamines vooral in perifere en centrale neuronen, terwijl VMAT 1 het transport verzorgt in perifere chromaffine weefsels. Tetrabenazine heeft een veel hogere affiniteit voor de VMAT 2 dan voor VMAT 1. Aldus heeft tetrabenazine een korte en nauwelijks perifere werking.

#### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Na orale toediening worden zeerlage plasmaconcentraties waargenomen van tetrabenazine. Tetrabenazine wordt voornamelijk omgezet in  $\alpha$ - en  $\beta$ -dihydrotetrabenazine. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na circa 1.5 uur. Een vetrijke maaltijd heeft slechts een klein effect op de biobeschikbaarheid; alleen de AUC van  $\alpha$ -dihydrotetrabenazine nam circa 12% toe. De AUC van  $\alpha$ -dihydrotetrabenazine is 0.8 – 4.2-maal (gemiddeld 2.9) groter dan



de AUC van  $\beta$ -dihydrotetrabenazine. De farmacokinetiek is lineair over de doseringsrange van 12.5 – 50 mg. Maar er is een grote inter-individuele variabiliteit. Steady-state plasmaconcentraties zijn ca. 20 – 30% hoger vergeleken bij de plasmaconcentraties na enkelvoudige dosering. In vitro data geven aan dat Tetrabenazine voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CTP26D, en dat  $\alpha$ - en  $\beta$ -dihydrotetrabenazine ook substraat zijn voor dit enzym. Ook geconjugeerde metabolieten uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is 4 – 5 uur voor  $\alpha$ -dihydrotetrabenazine en 2 – 4 uur voor  $\beta$ -dihydrotetrabenazine. Er is geen gender effect waargenomen in de farmacokinetiek.

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

De bij dieren waargenomen effecten bestonden hoofdzakelijk uit neurale en hormonale effecten naar aanleiding van het farmacologische effect van tetrabenazine. Bij plasmaspiegels van de relevante metabolieten bij muizen die verschillende keren hoger waren dan men bij de maximale aanbevolen dosering voor de mens verwachtte, werden effecten waargenomen zoals een hoger gewicht van de lever evenals een lager gewicht van thymus, milt, bijnier en hart.

Na toediening van tetrabenazine aan zwangere ratten werden bij maternaal toxische doseringen een groter aantal doodgeboren jongen en jongen met een lager geboortegewicht waargenomen. Tijdens de lactatie was er een lager overlevingspercentage en er werd een vertraagde groei bij de jongen waargenomen, terwijl een aantal ontwikkelingskenmerken een vertraagde ontwikkeling lieten zien. De maternale zorg voor de jongen verminderd was, heeft hierbij waarschijnlijk een rol gespeeld.

Bij hamstercelculturen werd er alleen bij cytotoxische concentraties genotoxiciteit waargenomen. Met het oog op de concentratie en de afwezigheid van waarneembare in-vivo effecten zijn deze bevindingen waarschijnlijk niet significant voor het gebruik van tetrabenazine bij de mens. Met tetrabenazine zijn er geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Maïszetmeel
- Lactose
- Talk (E553B)
- Magnesiumstearaat (E470B)
- IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

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

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

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

Witte, kinderbestendige HDPE flacon met schroefdop.

Verpakkingsgrootte 112 tabletten.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering**

De fles na gebruik sluiten.

Elke ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale eisen te worden afgevoerd.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Ierland

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

RVG 29852

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

30 Augustus 2007

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 5 december 2023.