

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desmopressine-acetaat Mylan 0,1 mg, tabletten

Desmopressine-acetaat Mylan 0,2 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Desmopressine-acetaat Mylan 0,1 mg, tabletten: elk tablet bevat 100 microgram desmopressineacetaat-hydraat, overeenkomend met 89 microgram desmopressine.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 128,3 mg lactosemonohydraat.

Desmopressine-acetaat Mylan 0,2 mg, tabletten: elk tablet bevat 200 microgram desmopressineacetaat-hydraat, overeenkomend met 178 microgram desmopressine.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 128,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Ronde, witte tabletten voorzien van een breukstreep en opdruk "0.1" (Desmopressine-acetaat Mylan 0,1 mg tabletten) of "0.2" (Desmopressine-acetaat Mylan 0,2 mg tabletten).

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van centrale diabetes insipidus
- Behandeling van primaire enuresis nocturna bij patiënten ouder dan 5 jaar, die wel in staat zijn hun urine normaal te concentreren.
- Symptomatische behandeling van nycturie als gevolg van nachtelijke polyurie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Als er tekenen of symptomen van vochtretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en in ernstige gevallen, convulsies en coma) optreden dient de behandeling gestaakt te worden totdat de patiënt volledig is hersteld. Als de behandeling opnieuw wordt gestart dient men zich strikt te houden aan de beperking van de vloeistofinname en moeten de serumnatriumspiegels gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Mogelijk moet de dosis worden aangepast.

Als het gewenste klinische effect na 4 weken behandeling met de juiste dosistitratie niet is bereikt dient de behandeling gestaakt te worden.

Dosering:

Specifieke indicaties

Centrale diabetes insipidus:

Een geschikte aanvangsdosis bij volwassenen en kinderen is driemaal daags 100 microgram (0,1 mg). Daarna dient het doseringsschema te worden aangepast op geleide van de respons van de patiënt. Klinische ervaring heeft aangetoond dat de dagelijkse dosis varieert tussen 200 microgram (0,2 mg) en 1200 microgram (1,2 mg). Voor de meeste patiënten is de onderhoudsdosering 100-200 microgram (0,1 mg-0,2 mg) driemaal daags.

Primaire enuresis nocturna:

De aanbevolen aanvangsdosis is 200 microgram (0,2 mg) bij het slapen gaan. De dosering kan tot 400 microgram (0,4 mg) verhoogd worden als de lagere dosis onvoldoende werkzaam is. Vloeistofinname moet beperkt en gecontroleerd worden.

De behandelingsperiode met Desmopressine-acetaat Mylan tabletten bedraagt steeds 3 maanden. Elke drie maanden dient een behandelvrije periode van minimaal een week te worden ingesteld om te beoordelen of verdere behandeling noodzakelijk is.

Nycturie:

Voordat de diagnose van nachtelijke polyurie gesteld kan worden moeten gedurende minimaal 48 uur de frequentie en het volume van de urineproductie worden gemeten. Als de nachtelijke urineproductie hoger is dan de blaascapaciteit, of meer dan een derde deel uitmaakt van de urineproductie gedurende 24 uur, is sprake van nachtelijke polyurie.

De aanbevolen aanvangsdosis is 100 microgram (0,1 mg) bij het slapen gaan. Als het effect onvoldoende is kan de dosering wekelijks worden verhoogd tot 200 microgram (0,2 mg) en vervolgens tot 400 microgram (0,4 mg). De vloeistofinname moet beperkt en gecontroleerd worden.

Wijze van toediening:

De breukgleuf in Desmopressine-acetaat Mylan tabletten is aanwezig om het slikken te vergemakkelijken. Na het breken moeten beide delen ingenomen worden.

De dosis dient individueel te worden aangepast.

Voedselinname kan de intensiteit en duur van het antidiuretisch effect verminderen bij lage doses van oraal toegediende desmopressine. Desmopressine-acetaat moet altijd op hetzelfde tijdstip worden ingenomen in verhouding tot de maaltijden, aangezien voedsel de absorptie vermindert (zie rubriek 4.5).

Speciale Patiëntengroepen***Ouderen:***

Vanwege een verhoogd risico op hyponatriëmie, moeten Desmopressine-acetaat Mylan tabletten met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten. Indien tot behandeling wordt besloten, dient het serumnatrium voor het begin van de behandeling te worden bepaald. Bij hyponatriëmie mag niet gestart worden met Desmopressine-acetaat Mylan tabletten (zie ook 4.3). Bij normale serumnatriumconcentraties mag gestart worden met de behandeling en dient het serumnatrium drie dagen na het begin van de behandeling en bij elke dosisverhoging te worden gecontroleerd. Verder dient deze ook gecontroleerd te worden op andere tijdstippen tijdens de behandeling als dit noodzakelijk wordt geacht door de behandelend arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie hoger dan 40 ml/kg/24 uur)
- Hartinsufficiëntie of andere aandoeningen waarbij behandeling met diuretica is vereist
- Matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring <50 ml/min)

- Vastgestelde hyponatriëmie
- SIADH- een aandoening waarbij onevenredig hoge ADH-productie plaatsvindt

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Bij de behandeling van enuresis nocturna en nycturie moet de vloeistofinname zo veel mogelijk worden beperkt vanaf 1 uur vóór toediening bij het slapen gaan tot aan de volgende ochtend, en in elk geval tot minimaal 8 uur na toediening. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vloeistofinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingssymptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies en coma). Hersenoedeem is zelden gemeld bij kinderen en jongvolwassenen die met desmopressine-acetaat behandeld werden voor enuresis nocturna.

Alle patiënten of, indien van toepassing, hun verzorger, moeten goed geïnstrueerd worden om zich aan de vochtbeperking te houden.

Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

Voorzorgen

Er moet gelet worden op een ernstige blaasaandoening en blaasobstructie voordat met de behandeling wordt begonnen. Bij patiënten met urge-incontinentie, organische oorzaken van toegenomen mictiefrequentie of nycturie (bv. benigne prostaathyperplasie (BHP), urineweginfectie, blaasstenen/tumoren, aandoeningen van de blaasfincter), polydipsie en onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, dient de specifieke oorzaak van de problemen als eerste behandeld te worden, resp. te worden uitgesloten.

Ouderen en patiënten met een serumnatriumgehalte, dat aan de ondergrens van de normaalwaarden ligt, hebben een verhoogd risico van hyponatriëmie. Als een ziekte ontstaat met een verstoring in het vocht- en/of elektrolytenevenwicht dient de behandeling met desmopressine-acetaat onderbroken te worden (bv. bij systemische infecties, koorts of gastro-enteritis). Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een risico op verhoogde intracranieële druk.

Desmopressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosis dient zonodig te worden verlaagd bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen of bij patiënten die lijden aan astma, cystische fibrose, epilepsie, migraine of aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een verstoring van de vocht-, en/of elektrolytenbalans.

Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, zoals vloeistofrestrictie en frequentere meting van het serumnatrium als desmopressine-acetaat tegelijk wordt gebruikt met geneesmiddelen die SIADH kunnen veroorzaken, bv. tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), chloorpromazine, carbamazepine, antidiabetica behorend tot de sulfonylureumderivaten of bij gelijktijdig gebruik met NSAID's.

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof, patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine en carbamazepine, alsmede antidiabetica behorend tot de sulfonylureumderivaten, kunnen een additief antidiuretisch effect hebben en daardoor de kans op vochtretentie/hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4).

NSAID's kunnen vochtretentie/hyponatriëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met loperamide kan een verdrievoudiging van de plasmaconcentratie van desmopressine-acetaat veroorzaken, wat kan leiden tot een verhoogd risico van vochtretentie/hyponatriëmie. Andere geneesmiddelen die het intestinale transport vertragen kunnen hetzelfde effect hebben. Dit is echter niet onderzocht.

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine-acetaat interactie vertoont met geneesmiddelen die het hepatische metabolisme beïnvloeden, aangezien in vitro onderzoek met humane microsomen geen significant hepatisch metabolisme laat zien. Er is echter geen in vivo onderzoek naar de interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met dimeticon kan de absorptie van desmopressine-acetaat verminderen.

Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de absorptie (snelheid en mate) van Desmopressine-acetaat Mylan tabletten met ongeveer 40%. Er werd geen significant effect waargenomen op de farmacodynamiek (urineproductie of osmolaliteit). Het kan echter niet worden uitgesloten dat bij bepaalde patiënten een ander effect optreedt als desmopressine-acetaat met voedsel wordt ingenomen. Bij lage doseringen van Desmopressine-acetaat Mylan tabletten kan de inname van voedsel de duur van het antidiuretisch effect verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Gegevens uit onderzoek bij een beperkt aantal (n=53) zwangere vrouwen met diabetes insipidus alsook gegevens van een beperkt aantal (n = 54) blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met de von Willebrand ziekte, brachten geen ongewenste effecten op zwangerschap of op gezondheid van de foetus/neonaat aan het licht. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Onderzoek bij dieren toont aan dat er geen directe of indirecte schadelijke effecten zijn op de zwangerschap, de vorming en ontwikkeling van de foetus, de geboorte of de postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden als desmopressine-acetaat aan zwangere vrouwen wordt voorgeschreven en aanbevolen wordt de bloeddruk te controleren tijdens zwangerschap vanwege een mogelijk verhoogd risico op preeclampsie.

Borstvoeding:

Analyse van de melk van moeders die behandeld werden met hoge doses desmopressine-acetaat (300 µg intranasaal) toont aan dat de hoeveelheid desmopressineacetaat die kan overgaan in het kind aanzienlijk lager is dan de hoeveelheid die nodig is om de diurese te beïnvloeden.

Desmopressine kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen vruchtbaarheidstudies uitgevoerd.

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

Desmopressine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen:

Op basis van de frequentie van bijwerkingen die gerapporteerd werden in de klinische studies die uitgevoerd werden met oraal desmopressine bij volwassenen voor de behandeling van nycturie (N=1557) en op basis van de frequentie van bijwerkingen die gerapporteerd werden in de postmarketing periode voor alle indicaties bij volwassenen (met inbegrip van centrale diabetes insipidus). De reacties die alleen waargenomen werden in de post-marketing periode, werden toegevoegd in de kolom 'Frequentie onbekend'.

MedDRA Orgaan Systeemklasse	Zeer vaak (> 1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie onbekend
Immuunsysteem- aandoeningen					Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie*			Dehydratie**, Hypernatriëmie **
Psychische stoornissen			Insomnia	Toestand van verwardheid*	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid*	Slaperigheid, Paresthesie		Convulsies*, Asthenie**, Coma *
Oogaandoeningen			Visusstoornissen		
Evenwichtsorgaan- en oorandoeningen			Vertigo*		
Hartaandoeningen			Palpataties		
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspnoe		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Misselijkheid*, Buikpijn*, Diarree, Constipatie Braken*	Dyspepsie, Flatulentie, opgeblazen gevoel en opzetting		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Zweten, Pruritus, Huiduitslag, Urticaria	Allergische dermatitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen, Myalgie		
Nier- en urine-wegaandoeningen		pollakisurie	dringende urinelozing, urinelozingsaan- doening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Oedeem, Vermoeidheid	Malaise*, Pijn op de borst Griepachtige verschijnselen		
Onderzoeken			Gewichtstoename *, Gestegen leverenzymen, Hypokaliëmie		

*hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en in ernstige gevallen, convulsies en coma, zie ook rubriek 4.4

**Alleen waargenomen in de indicatie CDI

Kinderen en adolescenten:

Op basis van de frequentie van bijwerkingen die gerapporteerd werden in de klinische studies die uitgevoerd werden met oraal desmopressine bij kinderen en adolescenten voor de behandeling van primaire enuresis nocturna (N = 1923). De reacties die alleen waargenomen werden in de postmarketing perioden werden toegevoegd in de kolom 'Frequentie onbekend'.

MedDRA Orgaan Systeemklasse	Zeer vaak (> 1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie onbekend
Immuunsysteem- aandoeningen					Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hyponatriëmie*
Psychische stoornissen			Emotionele labiliteit, Agressie	Symptomen van angst Nachtmerries* *Stemmings- wisselingen**	Abnormaal gedrag, Emotionele stoornissen, Depressie, Hallucinaties, Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn*		Slaperigheid	Aandachts- stoornissen, Psycho- motorische hyperactiviteit, Convulsies*
Bloedvataandoeningen				Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Expistaxis
Maagdarmstelsel- aandoeningen			Buikpijn* Misselijkheid* Braken* Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen					Allergische dermatitis, Rash Zweten Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Perifeer oedeem, Vermoeidheid	Prikkelbaar- heid	

* Hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en in ernstige gevallen, convulsies en coma, zie ook rubriek 4.4.

**In de post-marketing periode voornamelijk gerapporteerd bij kinderen (< 12 jaar)

Andere speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten en patiënten met serumnatriumpiegels in het onderste interval van normaalwaarden kunnen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

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.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot langdurige effecten en een verhoogd risico van vochtretentie en hyponatriëmie.

Symptomen van ernstige vochtretentie:
Convulsies en bewusteloosheid.

Behandeling:

De behandeling van hyponatriëmie dient individueel te worden ingesteld, maar de volgende algemene richtlijnen kunnen worden gevolgd:

Hyponatriëmie wordt behandeld door staken van de toediening van desmopressine-acetaat, het beperken van de vloeistofinname en zo nodig een symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vasopressine en analogen
ATC-code: H01BA02

Desmopressine-acetaat is een synthetisch analoog van het van nature voorkomende hormoon argininevasopressine. Desmopressine-acetaat onderscheidt zich chemisch in twee opzichten van het natuurlijke hormoon: deaminatie van 1-cysteïne en substitutie van 8-L-arginine door 8-D-arginine. Deze verandering verlengt het antidiuretisch effect aanzienlijk, en elimineert het pressoreffect bij therapeutische doseringen bijna volledig. Desmopressine-acetaat is een krachtig middel met een EC50-waarde van 1,6 pg/ml voor het antidiuretisch effect. Na orale toediening kan een effect worden verwacht dat 6-14 uur of langer aanhoudt.

Klinisch onderzoek van de desmopressine-acetaat tabletten voor nycturie toonde het volgende aan:

- bij 39% van de patiënten ontstond een vermindering van tenminste 50% van de urinelozingen gedurende de nacht. De overeenkomstige vermindering bij patiënten die placebo kregen was 5% ($p < 0,0001$).
- Het gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen nam af met 44% in de desmopressine acetaatgroep, vergeleken met 15% in de placebogroep ($p < 0,0001$).
- De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaap nam toe met 64% in de desmopressine acetaatgroep, vergeleken met 20% in de placebogroep ($p < 0,0001$).
- De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaap nam toe met twee uur bij gebruik van desmopressine acetaat, vergeleken met 31 minuten bij gebruik van placebo ($p < 0,0001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van Desmopressine-acetaat Mylan tabletten is 0,16% met een standaarddeviatie van 0,17%. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie wordt binnen twee uur na toediening bereikt.

Gelijktijdige inname van voedsel vermindert de snelheid en mate van absorptie met 40%.

Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven met een twee-compartiment distributiemodel met een distributievolume tijdens de eliminatiefase van 0,56 l/kg.

Biotransformatie

Het in vivo metabolisme van desmopressine werd niet bestudeerd. In vitro metabolisme studies op humane levermicrosomen uitgevoerd met desmopressine toonden geen significant levermetabolisme door het cytochroom P450 systeem aan. Humaan levermetabolisme in vivo door het cytochroom P450 systeem treedt derhalve waarschijnlijk niet op. Het effect van desmopressine op de PK van andere geneesmiddelen is waarschijnlijk miniem omdat desmopressine het cytochroom P450 geneesmiddelenmetabolisatiesysteem niet remt.

Eliminatie

De totale klaring van desmopressine werd berekend op 7,6 l/u. De terminale halfwaardetijd van desmopressine wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde personen bedroeg de fractie die in ongewijzigde vorm werd uitgescheiden, 52%. (44% - 60%).

Lineariteit/non-lineariteit:

Er zijn geen indicaties van non-lineariteit in één van de farmacokinetische parameters van desmopressine.

Speciale patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornissen:

Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis, stegen de AUC en de halfwaardetijd met de ernst van de nierfunctiestoornis. Desmopressine is gecontraïndiceerd bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 50 ml/min).

Leverfunctiestoornissen:

Er werden geen studies uitgevoerd.

Kinderen:

De populatiefarmacokinetiek van Desmopressine-acetaat Mylan tabletten werd bestudeerd bij kinderen met PNE. De klaring (Cl/F) was ongeveer 30% lager vergeleken met volwassenen, echter door de grote variabiliteit was dit verschil niet significant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, de toxiciteit van herhaalde doses, de genotoxiciteit en de reproductietoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine omdat het zeer sterk verwant is met het natuurlijke peptidehormoon.

In vitro analyse van humane cotyledon modellen toonde aan dat er geen transport door de placenta plaatsvindt van desmopressine wanneer dit in therapeutische concentraties die overeenkomen met de aanbevolen doseringen wordt toegediend

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Povidon 25
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening 90 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Desmopressine-acetaat Mylan 0,1 mg tabletten: 30 ml Hoge Densiteit Polyethyleen (HDPE) tablettencontainer met polypropyleen (PP) deksel met silicagel droogmiddel erin.
Elke flacon bevat 30 of 90 tabletten.

Desmopressine-acetaat Mylan 0,2 mg tabletten: 30 ml Hoge Densiteit Polyethyleen (HDPE) tablettencontainer met polypropyleen (PP) deksel met silicagel droogmiddel erin.
Elke flacon bevat 30 of 90 tabletten.

Niet alle verpakkingsvormen behoeven op de markt gebracht te worden

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 30506 (0,1 mg tabletten)
RVG 30507 (0,2 mg tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2005
Datum van laatste verlenging: 12 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 7: 25 juni 2021