

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Xiromed 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg terbinafine (als hydrochloride).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.
Witte langwerpige tabletten met een breuklijn aan beide kanten.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Behandeling van terbinafine-gevoelige schimmelinfecties bij volwassenen, zoals tinea corporis, tinea cruris en tinea pedis (veroorzaakt door dermatofyten, zie rubriek 5.1) die de plaats, de ernst of de uitbreiding van de infectie rechtvaardigen.
2. Behandeling van onychomycose (terbinafine-gevoelige schimmelinfectie van de nagels) bij volwassenen, veroorzaakt door dermatofyten.

Er dient rekening te worden gehouden met de nationale voorschriften m.b.t. microbiële weerstand en het juiste gebruik en voorschrift van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 250 mg (1 tablet) eenmaal daags.
De duur van de behandeling is afhankelijk van de indicatie en de ernst van de infectie.

Huidinfecties

De waarschijnlijke duur van de behandeling is als volgt:
Tinea pedis (interdigitaal, plantaris/moccasin-type): 2 tot 6 weken
Tinea corporis: 4 weken
Tinea cruris: 2 tot 4 weken

Het kan tot enkele weken na de mycologische genezing duren voordat de klachten en tekenen van de infectie volledig zijn verdwenen.

Onychomycose

De duur van de behandeling voor de meeste patiënten ligt tussen 6 weken en 3 maanden.

Behandelingsperioden van minder dan 3 maanden kunnen worden verwacht bij patiënten met vingernagelinfectie, teennagelinfectie anders dan van de grote teen of patiënten van jongere leeftijd. Bij de behandeling van teennagelinfecties volstaat 3 maanden meestal, hoewel enkele patiënten een behandeling van 6 maanden of langer nodig kunnen hebben.

Slechte nagelgroei tijdens de eerste weken van de behandeling kan identificatie mogelijk maken van die patiënten bij wie een langere behandeling vereist is.

Volledige verdwijning van de tekenen en symptomen van infectie kan eventueel pas enkele weken na de mycologische genezing en het beëindigen van de therapie optreden. Dit is afhankelijk van de tijd die de gezonde nagel nodig heeft om te groeien.

Extra informatie voor speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Terbinafinetabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met chronische of actieve leverziekte (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van terbinafinetabletten is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met nierfunctiestoornis en wordt daarom afgeraden voor deze populatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten (van 65 jaar of ouder) andere doseringen nodig zouden hebben of andere bijwerkingen zouden ervaren dan jongere patiënten. Bij het voorschrijven van terbinafinetabletten voor patiënten in deze leeftijdsgroep, dient de mogelijkheid van een reeds bestaande lever- of nierfunctiestoornis te worden overwogen in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Terbinafine Xiromed 250 mg tabletten wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten (18 jaar) wegens gebrek aan ervaring in deze leeftijdsgroep.

Wijze van toediening

De tabletten met breukstreep worden oraal ingenomen met water. Ze moeten bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen en kunnen op een lege maag of na een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Terbinafinetabletten worden afgeraden voor patiënten met chronische of actieve leverziekte. Alvorens terbinafinetabletten voor te schrijven dient leverfunctietest te worden uitgevoerd en elke reeds bestaande leverziekte moet worden beoordeeld.

Hepatotoxiciteit kan zich voordoen bij patiënten met en zonder reeds bestaande leverziekte, daarom wordt periodieke monitoring (na 4-6 weken behandeling) van leverfunctietest aanbevolen. Bij verhoging van leverfunctietest dient onmiddellijk te worden gestopt met terbinafine.

Bij met terbinafinetabletten behandelde patiënten is in zeer zeldzame gevallen ernstig leverfalen (sommige met fatale afloop of waarvoor levertransplantatie nodig was) gerapporteerd. Bij de meerderheid van de gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen en was een causaal verband met het innemen van terbinafinetabletten onzeker. (zie rubriek 4.8).

Patiënten aan wie terbinafinetabletten worden voorgeschreven dienen te worden geïnstrueerd dat zij tekenen of symptomen die kunnen wijzen op lever dysfunctie zoals pruritus, onverklaarde aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, anorexie, geelzucht, braken, vermoeidheid, pijn in de rechter bovenbuik, donkere urine of lichte ontlasting onmiddellijk moeten melden. Patiënten met deze symptomen dienen te stoppen met het innemen van terbinafine en de leverfunctie van de patiënt dient onmiddellijk te worden geëvalueerd.

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten innemen. Bij een progressieve huiduitslag dient de behandeling met terbinafinetabletten te worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Hematologische effecten

Zeer zeldzame gevallen van bloed dyscrasie (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met terbinafinetabletten. Etiologie van ongeacht welke bloed dyscrasie die zich voordoen bij patiënten die worden behandeld met terbinafinetabletten dient geëvalueerd te worden en men dient een mogelijke verandering in geneesmiddelregime te overwegen, inclusief het stoppen van de behandeling met terbinafinetabletten.

Nierfunctie

Bij patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 50 ml/min of serumcreatinine van meer dan 300 micromol/l) is het gebruik van terbinafinetabletten niet adequaat bestudeerd en wordt daarom afgeraden (zie rubriek 5.2).

Psoriasis/lupus erythematosus

Terbinafine tabletten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande psoriasis of lupus erythematosus aangezien er meldingen zijn in de postmarketing setting dat psoriasis of cutaan of systemische lupus erythematosus kan optreden of verergeren.

Hulpstof (fen) met bekend effect

Terbinafine-tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op terbinafine

De plasmaklaring van terbinafine kan versneld worden door geneesmiddelen die het metabolisme stimuleren en kan geremd worden door geneesmiddelen die het cytochroom P450 enzym remmen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is, kan het nodig zijn de dosering van terbinafine tabletten dienovereenkomstig aan te passen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verhogen

Cimetidine verlaagde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de C_{max} en AUC van terbinafine met respectievelijk 52 % en 69 %, als gevolg van remming van zowel CYP2C9- als CYP3A4-enzymen. Een soortgelijke verhoging in blootstelling kan zich voordoen wanneer andere geneesmiddelen die zowel CYP2C9 als CYP3A4 remmen zoals ketoconazol en amiodaron gelijktijdig met terbinafine worden toegediend.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verlagen

Rifampicine verhoogde de klaring van terbinafine met 100%.

Effect van terbinafine op andere geneesmiddelen

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verhogen:

- Cafeïne: Terbinafine verlaagde de klaring van intraveneus toegediende cafeïne met 19%.
- Verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6: In vitro en in vivo onderzoeken hebben aangetoond dat terbinafine het CYP2D6-gemedieerde metabolisme remt. Deze bevinding kan klinisch relevant zijn voor bindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. bepaalde leden van de volgende geneesmiddelklassen, tricyclische antidepressiva (TCA's), bèta-blokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), anti-aritmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en mono-amine-oxidaseremmers (MAOI's) Type B, met name wanneer zij ook een smal therapeutisch venster hebben (zie rubriek 4.4.).
- Terbinafine verlaagde de klaring van desipramine met 82%.

In onderzoeken bij gezonde proefpersonen die werden gekenmerkt als goede metaboliseerders van dextromethorfan (antitussivum en CYP2D6-substraat) verhoogde terbinafine de dextromethorfan / dextrorfan metabole ratio in urine gemiddeld 16- tot 97-voudig. Terbinafine kan dus goede CYP2D6-metaboliseerders (genotype) omzetten in een slechte metaboliseerder (fenotype)-status.

Informatie over andere geneesmiddelen die gelijktijdig met terbinafine worden gebruikt, resulteerden in geen of verwaarloosbare interacties

Volgens de resultaten van onderzoeken die in vitro en bij gezonde vrijwilligers werden genomen, vertoont terbinafine een te verwaarlozen mogelijkheid van het remmen of verhogen van de klaring van de meeste geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via het cytochroom P450 systeem (bijv. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale anticonceptiva) met uitzondering van die die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie hierboven).

De klaring van antipyrine of digoxine wordt niet verstoord door terbinafine.

Er was geen effect van terbinafine op de farmacokinetiek van fluconazol. Verder was er geen klinisch relevante interactie tussen terbinafine en de mogelijke co-medicaties cotrimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol), zidovudine of theofylline.

Sommige gevallen van menstruatiestoornissen (doorbraak bloedingen of onregelmatige cyclus) zijn gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten gelijktijdig met orale anticonceptiva hebben ingenomen, hoewel de incidentie van deze aandoening binnen de achtergrondincidentie van patiënten die alleen orale anticonceptiva gebruiken blijft.

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verlagen

Terbinafine verhoogde de klaring van ciclosporine met 15%.

Zeldzame gevallen van veranderingen in INR en/of protrombinetijd zijn gemeld bij patiënten die terbinafine gelijktijdig met warfarine kregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies naar foetale toxiciteit en vruchtbaarheid bij dieren vertoonden geen ongewenste effecten (zie rubriek 5.3). Daar klinische ervaring met zwangere vrouwen zeer beperkt is, dienen tijdens de zwangerschap geen terbinafinetabletten te worden gebruikt, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met orale terbinafine vereist en de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk en daarom mogen moeders geen behandeling met Terbinafine Xiromed ontvangen terwijl ze borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Foetale toxiciteits- en vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren geven geen aanwijzingen van nadelige effecten (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van behandeling met terbinafinetabletten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die duizeligheid ondervinden als bijwerking dienen het besturen van een voertuig of het gebruik van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt in klinische onderzoeken of tijdens post-marketing ervaring.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt aan de hand van frequentie. De meest voorkomende eerst, waarbij de volgende indeling wordt gebruikt:

Zeer vaak ($> 1/10$); 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).

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer zelden:</i>	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie
<i>Niet bekend:</i>	Anemie, pancytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	

<i>Zeer zelden:</i>	Anafylactoïde reactie (inclusief angio-oedeem), cutane en systemische lupus erythematosus
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische reacties, serumziekte-achtige reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
<i>Niet bekend:</i>	Angst, depressie*
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Hoofdpijn
<i>Soms:</i>	Ageusie **, hypogeusie**, dysgeusie**
<i>Zeer zelden:</i>	Paresthesie, hypo-esthesie, duizeligheid
<i>Niet bekend:</i>	Anosmie, inclusief permanente anosmie, hyposmie
Oogaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Verminderd zicht
<i>Niet bekend:</i>	Wazig zien, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Zeer zelden:</i>	Vertigo
<i>Niet bekend:</i>	Hypoacusis, gehoorverlies, tinnitus
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend:</i>	Vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Vol gevoel, opgezette buik, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, diarree.
<i>Niet bekend:</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden:</i>	Gevallen van ernstige leverfunctiestoornissen, waaronder leverfalen, verhoogde leverenzymen, geelzucht, cholestase en hepatitis. Als hepatische dysfunctie zich ontwikkelt, moet de behandeling met Terbinafine-tabletten worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4). Zeer zeldzame gevallen van ernstig leverfalen zijn gemeld (sommige met een fatale afloop of die een levertransplantatie vereisen). In de meerderheid van de gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen en een oorzakelijk verband met de inname van Terbinafine Xiromed was onzeker.
Huid- en onderhuidaandoeningen	

<i>Zeer vaak:</i>	Uitslag, urticaria
<i>Zeer zelden:</i>	Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, toxische huiduitslag, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis, fotosensibiliteitsreacties, alopecia. Als progressieve huiduitslag voorkomt, dient behandeling met Terbinafine Xiromed stopgezet te worden.
<i>Niet bekend:</i>	Psoriasevormige erupties of exacerbatie van psoriasis, ernstige huidreacties (bv. acute gegeneraliseerde exanthematus pustulosis (AGEP), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Artralgie, myalgie
<i>Niet bekend:</i>	Rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zelden:</i>	Malaise
<i>Zeer zelden:</i>	Vermoeidheid
<i>Niet bekend:</i>	Griepachtige ziekteverschijnselen, pyrexie
Onderzoeken	
<i>Soms:</i>	Gewichtsafname***
<i>Niet bekend:</i>	Bloedcreatininefosfokinase verhoogd

* Angst- en depressiesymptomen secundair aan dysgeusie.

** Hypogeusie, inclusief ageusie, die gewoonlijk binnen een aantal weken na het stoppen met het geneesmiddel herstellen. Er zijn geïsoleerde gevallen van langdurige hypogeusie gerapporteerd.

*** *Gewichtsafname secundair aan hypogeusie.

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

Er zijn enkele gevallen van overdosering (tot maximaal 5 g) gerapporteerd, hetgeen aanleiding gaf tot hoofdpijn, misselijkheid, pijn in de bovenbuik en duizeligheid. De aanbevolen behandeling van overdosering bestaat uit eliminatie van het geneesmiddel, voornamelijk door toediening van geactiveerde kool. Zo nodig kan ondersteunende symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: *D01B A02*.

Terbinafine is een allylamine met een breed werkingspectrum. In lage concentraties werkt terbinafine fungicide tegen dermatofyten, schimmels en enkele dimorfe schimmels. De activiteit tegen gisten is fungicide of fungistatisch, afhankelijk van de soort.

Terbinafine remt specifiek de sterolsynthese bij schimmels in een vroeg stadium. Hierdoor ontstaat een tekort aan ergosterol en een intercellulaire stapeling van squaleen, hetgeen tot celdood van de schimmel leidt. Terbinafine werkt door remming van het enzym squaleenepoxidase in de celwand van de schimmel. Het enzym squaleenepoxidase heeft geen relatie met het cytochroom P450-systeem.

Na orale toediening concentreert het geneesmiddel zich in voldoende mate in huid, haar en nagels om fungicide werkzaam te zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt terbinafine goed geabsorbeerd (> 70%) en de absolute biologische beschikbaarheid van Terbinafine Xiromed uit tabletten als gevolg van first-pass metabolisme is ongeveer 50%. Een enkele orale dosis van 250 mg terbinafine resulteerde binnen 1,5 uur na toediening in gemiddelde piekplasmaconcentraties van 1,30 µg/ml. Plasmaconcentraties namen af in drie fasen met een terminale halfwaardetijd van 16,5 dagen. Na 28 dagen, toen steady-state niveaus van ongeveer 70% werden bereikt, was de piekconcentratie van terbinafine gemiddeld 25% hoger en de plasma-AUC met een factor 2,3 verhoogd in vergelijking met toediening van een enkele dosis. Uit de toename in plasma-AUC kan een effectieve halfwaardetijd van ~30 uur worden berekend. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt matig beïnvloed door voedsel (verhoging van de AUC met minder dan 20%), maar niet voldoende om dosisaanpassingen te vereisen.

Distributie

Terbinafine bindt sterk aan plasmaproteïnen. Het diffundeert snel door de huid en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook uitgescheiden in talg, waardoor hoge concentraties in haarzakjes, haar en talgrijke huid worden bereikt. Er zijn ook aanwijzingen dat terbinafine in de eerste weken na het begin van de behandeling in de nagelplaat wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Terbinafine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door ten minste zeven CYP-iso-enzymen met belangrijke bijdragen van CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19. Biotransformatie resulteert in metaboliëten zonder antischimmelactiviteit, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden.

Er zijn geen klinisch relevante leeftijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen, maar de eliminatiesnelheid kan verminderd zijn bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, wat leidt tot hogere bloedspiegels van terbinafine.

Farmacokinetische onderzoeken met een enkele dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <50 ml / min) of met een reeds bestaande leverziekte hebben aangetoond dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% kan worden verminderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In langetermijn-onderzoeken (tot 1 jaar) met ratten en honden werden geen duidelijke toxische effecten bij beide soorten aangetroffen voor orale doses tot ongeveer 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doses zijn de lever en mogelijk ook de nieren als potentiële doelorganen geïdentificeerd.

In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek met muizen werden geen neoplastische of andere uitzonderlijke bevindingen gevonden die toe te schrijven waren aan de behandeling met doses tot 130 mg/kg per dag (mannetjes) en 156 mg/kg per dag (vrouwtjes). In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek met ratten werd een verhoogde incidentie waargenomen van levertumoren bij mannetjes voor het hoogste doseringsniveau van 69 mg/kg per dag. Deze veranderingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan peroxisome proliferatie, blijken soortspecifiek te zijn aangezien deze niet in het carcinogeniciteitsonderzoek met muizen of in ander onderzoek met muizen, honden of apen zijn gevonden.

In onderzoeken met hoge doses terbinafine bij apen werden refractieve onregelmatigheden in het netvlies waargenomen bij hogere doses (het niveau voor niet-toxische effecten lag bij 50 mg/kg). Deze onregelmatigheden werden gerelateerd aan de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in het oogweefsel en verdwenen na het stoppen van de behandeling. Ze werden niet met histologische veranderingen in verband gebracht.

Een standaard reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten gaven geen aanwijzingen te zien voor het mutagene of clastogene potentieel van het geneesmiddel.

Uit onderzoek met ratten of konijnen werden geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid of op enige andere reproductieparameter gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zetmeelnatriumglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtig PVC/aluminium of PVC-PVDC/aluminium blisterverpakking.
Verpakking met 14, 28 en 98 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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 34141

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2006

Datum van laatste verlenging: 4 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 16 april 2022