

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbasalatum calcicum 600, poeder voor drank 600 mg.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per sachet: 600 mg carbasalaatcalcium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hoofdpijn, kiespijn, koorts en pijn bij griep en verkoudheid, koorts en pijn na vaccinatie, reumatische pijn, zenuwpijn, spit, spierpijn en menstruatiepijn.

Symptomatische behandeling van migraine-aanvallen in aanwezigheid van misselijkheid en braken, in combinatie met metoclopramide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

De inhoud van 1-2 sachets (600-1200 mg) per keer, maximaal 8 sachets (4800 mg) in 4 of meer giften per etmaal.

Bij migraine: na het begin van een migraine-aanval, dienen twee sachets (1200 mg) te worden ingenomen met 1 tablet metoclopramide 10 mg. Zonodig kan deze dosering na enkele uren nog eens herhaald worden tot een maximum van 6 sachets (3600 mg) en 3 tabletten metoclopramide à 10 mg per dag.

Wijze van toediening

Carbasalatum calcicum 600 dient in opgeloste vorm te worden ingenomen. De inhoud van een sachet in een glas doen, vloeistof (bij voorkeur water) tot een half glas toevoegen, poeder oplossen door te roeren.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is in de volgende gevallen gecontra-indiceerd:

- overgevoeligheid voor carbasalaatcalcium of acetylsalicylzuur of een van de overige bestanddelen van de tablet
- een voorgeschiedenis van astma veroorzaakt door toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's)
- actief ulcus pepticum
- elke aangeboren of verworven hemorragische ziekte
- bloedingsrisico
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige nierinsufficiëntie
- erosieve gastritis of maagklachten en maagpijn bij eerder gebruik
- ernstig onbehandeld hartfalen dat onvoldoende onder controle is
- gelijktijdig gebruik met methotrexaat in een dosering van meer dan 15 mg per week (zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia indien salicylaten in hoge doseringen worden gebruikt (zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) in het bijzonder bij de behandeling van reumatische aandoeningen
- Doseringen > 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag, tijdens het derde trimester van de zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Teneinde het risico van overdosering te vermijden, dient de aanwezigheid van acetylsalicylzuur in elk ander verwant geneesmiddel te worden gecontroleerd.
- Gedurende langdurige behandeling met hoge doseringen van een analgeticum, kan hoofdpijn optreden, welke niet moet worden behandeld met hogere doses.
- In het algemeen kan het gebruik van analgetica uit gewoonte, in het bijzonder de combinatie van verschillende analgetica, leiden tot blijvende nierbeschadigingen met het risico van nierfalen.
- Bij kinderen met symptomen van virale infecties (met name waterpokken en griepachtige verschijnselen) is na inname van acetylsalicylzuur het syndroom van Reye waargenomen. Dit syndroom treedt zeer zelden op, maar is echter levensbedreigend wanneer andere maatregelen tekort schieten. Acetylsalicylzuur dient daarom bij kinderen alleen op advies van de arts te worden gebruikt. Mocht er in het verloop van de behandeling sprake zijn van langdurig overgeven, bewustzijnsverlaging of abnormaal gedrag, dan dient de behandeling te worden gestaakt.
- In bepaalde gevallen van een ernstige vorm van G6PD-deficiëntie kunnen hoge doses van acetylsalicylzuur hemolyse veroorzaken. Het risico op hemolyse wordt vergroot door hoge doseringen, koorts of acute infecties. In geval van G6PD-deficiëntie moet de toediening altijd onder medisch toezicht plaatsvinden.
- Extra controle van de behandeling is vereist in de volgende gevallen:
 - voorgeschiedenis van maagdarmzweer, maagdarmlaeding of gastritis
 - verminderde nier- of leverfunctie. Ook bij patiënten met nierinsufficiëntie of een verminderde cardiovasculaire circulatie (b.v. vasculaire nierziekte, hartfalen met

- congestie, verlies van bloedvolume, grote chirurgische ingrepen, sepsis) is voorzichtigheid geboden, omdat acetylsalicylzuur het risico op verminderde renale functie of acuut nierfalen kan doen toenemen.
- astma: het optreden van astma-aanvallen kan bij sommige patiënten samenhangen met een allergie voor niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) of voor acetylsalicylzuur; in dat geval dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt.
 - metrorragieën of menorrhagieën (risico op toename van de hevigheid en de duur van de menstruatie)
 - Op elk moment van de behandeling kunnen er gastro-intestinale bloedingen en/of ulcera/perforaties optreden zonder dat daar van te voren aanwijzingen voor zijn of een voorgeschiedenis bestaat. De kans hierop is groter bij ouderen, bij een laag lichaamsgewicht en bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia of trombocytenuitremmende middelen (zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Indien een gastro-intestinale bloeding optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
 - In verband met het aggregatieremmend effect op de bloedplaatjes, wat reeds bij zeer lage doses optreedt en verschillende dagen aanhoudt, dient de patiënt gewaarschuwd te worden voor de kans op bloedingen in geval van chirurgische ingrepen, zelfs kleine (bijvoorbeeld tand-extractie)
 - Acetylsalicylzuur wijzigt het plasma-urinezuurgehalte (in analgetische doses, verhoogt acetylsalicylzuur de plasma-urinezuur concentratie door remming van de urinezuur excretie; bij doseringen die worden toegepast in de reumatologie heeft acetylsalicylzuur een uricosurisch effect).
 - Zorgvuldige medische controle is met name nodig bij gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen (zie ook hoofdstuk 4.5):
 - Gelijktijdige behandeling met orale anticoagulantia en met lage doseringen salicylaten (< 3 gram per dag), anticoagulantia of trombolitica, corticosteroïden, NSAIDs (waaronder de selectieve COX2-remmers), andere niet-hormonale ontstekingsremmende middelen met hoge doseringen salicylaten (> 3 gram per dag) en selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) wordt niet aanbevolen en dient in het algemeen vermeden te worden tenzij dit strikt is geïndiceerd, omdat het risico op bloedingen zou zijn toegenomen (zie rubriek 4.5).
 - ticlopidine, parenteraal toegediende heparines, uricosurica (zoals benzbromaron, probenecide), antidiabetica (bijv. insuline, chloorpropamide), diuretica met hoge doseringen salicylaten (> 3 gram per dag), systemisch toegepaste glucocorticosteroiden (behalve hydrocortison bij gebruik als substitutietherapie bij de ziekte van Addison), ACE-remmers, methotrexaat (bij doseringen minder dan 15 mg per week) of pentoxifiline.
 - Het gebruik van acetylsalicylzuur kan leiden tot gastro-intestinale problemen (zie rubriek 4.8). Combinatie met protonpompremmers kan in overweging genomen worden.
 - Kort voor of kort na alcoholgebruik geen Carbasalatum calcicum 600 innemen.
 - Indien Carbasalatum calcicum 600 als combinatietherapie met metoclopramide wordt ingenomen, dient rekening te worden gehouden met de contra-indicaties, interacties en waarschuwingen die gelden voor metoclopramide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig gebruiken met:

Orale anticoagulantia:

Hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): toename van het bloedingsrisico door remming van de plaatjesfunctie, aantasting van het maagdarmslijmvlies en verdringing van de orale anticoagulantia van de bindingsplaats met plasma-eiwitten.

Methotrexaat in een dosering van 15 mg/week of meer:

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van het methotrexaat van de bindingsplaats met plasma-eiwitten door de salicylaten).

Gelijktijdig gebruik afgeraden:

Gebruik van selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs) verhoogt de kans op bloedingen, schade aan de gastro-intestinale mucosa en een toename van de bloedingstijd.

Spironolacton, furosemide: het effect van deze middelen kan worden verminderd door carbasalaat calcium.

Acetylsalicylzuur kan valproaat verdringen van de eiwitbindingsplaats waardoor de vrije concentratie van valproaat verhoogd is. Dit kan leiden tot meer bijwerkingen van valproaat.

Orale anticoagulantia:

Lage dosering salicylaten: toename van het bloedingsrisico door remming van de plaatjesfunctie en aantasting van het maag-darmslijmvlies.

Een controle van vooral de bloedingstijd is noodzakelijk.

Overige niet-hormonale anti-inflammatoire middelen:

Bij een hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): toename van het risico op het ontstaan van een ulcus en darmbloeding door additieve synergie.

Parenteraal toegediende heparines:

Toename van het bloedingsrisico (remming van de plaatjesfunctie en aantasting van het maag-darmslijmvlies door salicylaten).

Gebruik andere middelen dan salicylaten om een pijnstillend en koortswerend effect te bereiken (met name paracetamol).

Ticlopidine:

Toename van het bloedingsrisico (synergie van de plaatjesaggregatieremmende werking). Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, dient er een nauwgezette klinische en laboratorium controle te zijn (inclusief bloedingstijd).

Uricosurica zoals benzbromaron, probenecide:

Wat betreft benzbromaron: beschreven voor salicylaat-doses van 3 g/dag of minder.

Vermindering van het uricosurisch effect (competitie van de eliminatie van urinezuur ter hoogte van de niertubuli).

Gebruik een andere pijnstillers.

Bij gelijktijdig gebruik zijn voorzorgsmaatregelen geboden:

Antidiabetica, zoals insuline, sulfonyleureumderivaten (bijv. glibenclamide, chloorpropamide): de bloedsuikerverlagende werking wordt versterkt door een hoge dosering acetylsalicylzuur, door de bloedsuikerverlagende werking van acetylsalicylzuur en verdringing van sulfonyleureum van de binding aan plasma-eiwitten.

Waarschuw de patiënt en verhoog de frequentie van zelfcontrole van het bloedglucosegehalte.

Diuretica:

Bij salicylaten in hoge dosering (≥ 3 g/dag bij volwassenen): acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid door verlaging van de renale prostaglandinesynthese).

De patiënt hydrateren en in het begin van de behandeling de nierfunctie controleren.

Systemisch toegepaste glucocorticosteroiden, met uitzondering van hydrocortison wanneer dat gebruikt wordt als substitutietherapie bij de ziekte van Addison: verlaging van de bloedsalicylaatspiegels gedurende de behandeling met corticosteroiden en risico van overdosering met salicylzuur na het stoppen ervan, door versnelde uitscheiding van salicylaten door corticosteroiden.

Pas tijdens gelijktijdig gebruik en na het stoppen van de behandeling met glucocorticosteroiden de doses salicylzuur aan.

Angiotensine Converting Enzymremmers (ACE-remmers):

Bij een hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid door remming van de vaatverwijdende prostaglandines door NSAIDs). Verder een vermindering van de bloeddrukverlagende werking. De patiënt hydrateren en in het begin van de behandeling de nierfunctie controleren.

Methotrexaat in een dosering van minder dan 15 mg/week:

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van het methotrexaat van de binding met plasma-eiwitten door salicylaten).

Wekelijkse controle van het bloedbeeld gedurende de eerste weken van gelijktijdig gebruik.

Verhoogde controle als er een lichte verminderde nierfunctie optreedt, alsmede bij ouderen.

Pentoxifylline: toename van het bloedingsrisico.

Klinische controle dient vaker plaats te vinden, alsmede verhoogde controle van de bloedingstijd.

Gelijktijdig gebruik waar rekening mee gehouden moet worden:

Thrombolytica:

Toename van het bloedingsrisico.

Antacida: magnesium-, aluminium- en calciumzouten, oxiden en hydroxiden:
Toename van de renale uitscheiding van salicylaten door alkalisering van de urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die cyclo-oxygenase/ prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

Zwangerschap

Lage doseringen (tot maximaal 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag):

Klinische studies hebben uitgewezen dat doseringen tot 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag, voor verloskundige toepassing onder specialistische controle veilig blijken.

Doseringen van 128-640 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100-500 mg acetylsalicylzuur per dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring wat betreft het gebruik van doseringen boven 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag, tot een maximum van 640 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 500 mg acetylsalicylzuur per dag. De aanbevelingen hier onder voor de doseringen van 640 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 500 mg acetylsalicylzuur per dag, en hoger, gelden daarom ook voor dit doseringsbereik.

Doseringen van 640 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 500 mg acetylsalicylzuur per dag en hoger:

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet acetylsalicylzuur niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, alle prostaglandine synthese remmers kunnen de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)

- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose: de moeder en neonat, aan het eind van de zwangerschap aan:
 - mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
 - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling

Tengevolge hiervan is carbasalaatcalcium in doseringen van 128 mg per dag of hoger, overeenkomend met acetylsalicylzuur in doseringen van 100 mg per dag of hoger, gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Lactatie

Salicylaten en de metabolieten daarvan gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Aangezien tot dusver na incidenteel gebruik geen schadelijke effecten bij de nakomeling waargenomen zijn, is na eenmalig gebruik onderbreking van de borstvoeding niet nodig. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doses dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen:

- buikpijn
- openlijke (hematemesis, melaena) of occulte maagdarmlaedingen, die een ferriprivee anemie veroorzaken. Deze bloedingen treden vaker op naarmate de dosering hoger is.
- maagdarmlaeding en perforatie

Zenuwstelselaandoeningen:

- hoofdpijn, duizeligheid
- gevoel van gehoorverlies
- oorsuizen

kunnen voorkomen en zijn in het algemeen tekenen van overdosering.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

- hemorragische syndromen (epistaxis, tandvleesbloedingen, purpura enz.) met een toename van de bloedingstijd. Deze werking blijft 4 tot 8 dagen na het staken van acetylsalicylzuur bestaan. Dit kan leiden tot de kans op bloedingen gedurende operaties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- urticaria, huidreacties, anafylactische reacties, Quincke oedeem

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- astma

Zenuwstelselaandoeningen / Lever- en galaandoeningen:

- Syndroom van Reye (zie ook 4.4)

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

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

Bij ouderen en vooral bij jonge kinderen (therapeutische en frequente accidentele overdosering) moet men bedacht zijn op intoxicaties die dodelijk kunnen zijn.

Symptomen

- matige intoxicatie:
oorsuizen, indruk van gehoorverlies, hoofdpijn, vertigo en mentale verwardheid zijn tekenen van een overdosering en deze kunnen worden verminderd door een dosisverlaging
- ernstige intoxicatie:
koorts, hyperventilatie, ketose, respiratoire alkalose, metabole acidose, coma, cardiovasculaire shock, respiratoire insufficiëntie, ernstige hypoglycemie

Behandeling bij spoedgevallen

- Onmiddellijke opname in het ziekenhuis
- Darmdecontaminatie en toedienen van actieve kool
- Controle van het zuur/base evenwicht
- Handhaven van een adequate diurese. Alkaliniseren van de urine door toediening van bicarbonaat onder controle van de pH van plasma en urine
- Bij ernstige intoxicaties (salicylaatconcentraties > 600-800 mg/l) kan hemodialyse toegepast worden. Dit dient tevens ter correctie van stoornissen in de vocht- en elektrolytenbalans en het zuur-base evenwicht
- Symptomatische behandeling

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: zenuwstelsel, andere analgetica en antipyretica.

ATC code: N02BA15

Carbasalatum calcicum 600 bevat het calciumzout van acetylsalicylzuur dat volledig oplosbaar is in een

weinig water. Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van niet-hormonale ontstekingsremmende geneesmiddelen met analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het

werkingsmechanisme is gebaseerd op irreversibele remming van cyclo-oxygenase enzymen die zijn betrokken bij de prostaglandine synthese. Acetylsalicylzuur remt bovendien de thrombocytenaggregatie door blokkering van thromboxaan A₂ synthese in bloedplaatjes.

De hoeveelheid ureum is zo gering (13,1%) dat het zelfs bij hoge dosering een fractie uitmaakt van de als metaboliet bij het normale eiwitmetabolisme ontstane hoeveelheid. Tijdens migraine aanvallen is de absorptie van acetylsalicylzuur verminderd. Een combinatie van acetylsalicylzuur met metoclopramide leidt tot een normalisatie van de absorptie.

Maagklachten komen met carbasalaatcalcium minder frequent voor dan bij preparaten die vrij acetylsalicylzuur bevatten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Acetylsalicylzuur wordt na inname per os snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaspiegel wordt na 25 tot 60 minuten bereikt.

De biologische beschikbaarheid is dosis-afhankelijk: ongeveer 60% voor doses minder dan 500 mg en 90% voor doses groter dan 1 g door verzadiging van de hydrolyse door de lever.

Acetylsalicylzuur ondergaat een snelle hydrolyse, waarbij salicylzuur ontstaat (ook een actieve metaboliet). Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasma-concentraties) maar vermindert deze niet.

Acetylsalicylzuur en salicylzuur worden snel over alle weefsels verdeeld. Ze passeren de placenta en gaan over in de moedermelk. Salicylzuur is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (voor 90%). De plasma-halfwaardetijd bedraagt 15 tot 20 minuten voor acetylsalicylzuur en 2 tot 4 uur voor salicylzuur.

Acetylsalicylzuur wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine als salicylzuur en glucuronideconjugaat en ook als salicyluurzuur en gentisinezuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenteel onderzoek veroorzaakten salicylaten nierbeschadiging. Acetylsalicylzuur is afdoende onderzocht op mutageniteit en carcinogeniteit; er zijn geen relevante bewijzen gevonden voor mutagene of carcinogene potentie.

Salicylaten hebben bij hoge doseringen teratogene effecten laten zien in dierstudies bij verscheidene diersoorten. Innestelingsstoornissen, embryotoxische en fetotoxische effecten en vermindering van het leervermogen bij het nageslacht zijn beschreven na prenatale blootstelling.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosje met 24, 30 en 100 sachets. (papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 57542

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

15 augustus 1990/15 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 14 februari 2019