Klisyri

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Klisyri 10 mg/g zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram zalf bevat 10 mg tirbanibuline.
Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Propyleenglycol 890 mg/g zalf

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf.
Wit tot gebroken witte zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Klisyri is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tirbanibuline-zalf moet eenmaal daags aangebracht worden op het aangedane gebied van het gezicht of de hoofdhuid gedurende één behandelingscyclus van 5 opeenvolgende dagen. Een dunne laag zalf moet aangebracht worden om het te behandelen gebied tot 25 cm^2 te bedekken.

Als een dosis is vergeten, moet de patiënt de zalf zodra hij/zij zich dat herinnert aanbrengen en moet hij/zij daarna verdergaan met het gewone schema. De zalf mag echter niet vaker dan eenmaal per dag worden aangebracht.

Tirbanibuline-zalf mag niet worden aangebracht voordat de huid is genezen na behandeling met een eerder gebruikt geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid (zie rubriek 4.4).

Het therapeutisch effect kan ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling beoordeeld worden. Als het behandelde gebied geen complete respons vertoont bij het vervolgconsult, ongeveer 8 weken na het begin van de behandelingscyclus of daarna, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden en moet het behandelen opnieuw overwogen worden.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar inzake een behandeling van meer dan 1 kuur van 5 opeenvolgende dagen (zie rubriek 4.4). Als recidief optreedt of zich nieuwe laesies ontwikkelen binnen het behandelde gebied, moeten andere behandelingsmogelijkheden worden overwogen.

Speciale populaties

Lever- of nierfunctiestoornis

Tirbanibuline werd niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Op basis van klinische farmacologie en onderzoeken *in vitro*, zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Klisyri bij de pediatrische patiënten voor de indicatie van actinische keratose.

Wijze van toediening

Tirbanibuline-zalf is uitsluitend voor uitwendig gebruik. Contact met ogen, lippen en de binnenkant van neusgaten en oren moet worden vermeden.

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik en moet na gebruik worden weggegooid (zie rubriek 6.6).

De behandeling moet door een arts worden geïnitieerd en gecontroleerd.

Voordat tirbanibuline wordt aangebracht, moeten patiënten het te behandelen gebied wassen met een milde zeep en water en goed drogen. Zalf van 1 sachet voor eenmalig gebruik moet op een vingertop worden geknepen en een dunne laag moet gelijkmatig worden aangebracht over het gehele te behandelen gebied van maximaal 25 cm^2.

De zalf moet iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden aangebracht. Het te behandelen gebied mag niet ingezwachteld of anderszins bedekt worden. Na het aanbrengen van tirbanibuline moet wassen of aanraken van het behandelde gebied ongeveer 8 uur lang worden vermeden. Na deze periode kan het behandelde gebied gewassen worden met een milde zeep en water.

De handen moeten voor en onmiddellijk na het aanbrengen van de zalf worden gewassen met zeep en water.

Tirbanibuline-zalf is voor gebruik op het gezicht of de hoofdhuid. Zie rubriek 4.4 voor informatie over een incorrecte toedieningswijze.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verkeerde toedieningswijze

Contact met de ogen moet worden vermeden. Tirbanibuline-zalf kan oogirritatie veroorzaken. Als contact met de ogen per ongeluk plaatsvindt, moeten de ogen onmiddellijk worden gespoeld met een overvloedige hoeveelheid water, en moet de patiënt zo snel mogelijk medische hulp zoeken.

Tirbanibuline-zalf mag niet ingeslikt worden. In het geval van onbedoeld inslikken, moet de patiënt veel water drinken en medische hulp zoeken.

Tirbanibuline-zalf mag niet worden gebruikt in de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen.

Het aanbrengen van tirbanibuline-zalf wordt niet aanbevolen als de huid nog niet is genezen na de behandeling met een eerder geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en de zalf mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid waar de huidbarrière is aangetast (zie rubriek 4.2).

Lokale huidreacties

Lokale huidreacties in het behandelde gebied, waaronder erytheem, schilfering, korstvorming, zwelling, erosie/ulceratie en vesiculatie/pustulatie, kunnen zich voordoen na topische toediening van tirbanibuline-zalf (zie rubriek 4.8). Het effect van de behandeling kan mogelijk niet adequaat worden beoordeeld tot de lokale huidreacties zijn verdwenen.

Blootstelling aan de zon

Vanwege de aard van de aandoening moet buitensporige blootstelling aan zonlicht (waaronder zonnelampen en zonnebanken) vermeden of beperkt worden.

Immuungecompromitteerde patiënten

Tirbanibuline-zalf moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij immuungecompromitteerde patiënten.

Risico op ontstaan van huidkanker

Veranderingen in het uiterlijk van actinische keratose kunnen wijzen op het ontstaan van invasief plaveiselcelcarcinoom. Klinisch atypische laesies van actinische keratose of vermoede maligniteiten moeten dienovereenkomstig worden behandeld.

Propyleenglycol

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gezien de wijze van toediening (topisch), de korte duur van de dosering (5 dagen), de lage systemische blootstelling (subnanomolaire gemiddelde C_{max}) en de in-vitrogegevens, is er een geringe kans op interactie met tirbanibuline-zalf bij maximale klinische blootstelling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tirbanibuline-zalf bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tirbanibuline-zalf wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tirbanibuline/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tirbanibuline-zalf moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van tirbanibuline-zalf op de vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten deden zich veranderingen voor die beschouwd werden als indicatief voor mannelijke vruchtbaarheidstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn lokale huidreacties. Lokale huidreacties omvatten erytheem (91%), schilfering (82%), korstvorming (46%), zwelling (39%), erosie/ulceratie (12%) en vesiculatie/pustulatie (8%) op de applicatieplek. Verder werden pruritus (9,1%) en pijn (9,9%) gemeld in het behandelde gebied.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 vermeldt de bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklassen	Voorkeursterm	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op toedieningsplaats	Zeer vaak
	Vervelling op toedieningsplaats (schilfervorming)	Zeer vaak
	Korst op toedieningsplaats (korstvorming)	Zeer vaak
	Zwelling op toedieningsplaats	Zeer vaak
	Erosie op toedieningsplaats (omvat ulcera)	Zeer vaak
	Pijn op toedieningsplaats[a]	Vaak
	Pruritus op toedieningsplaats	Vaak
	Vesikels op toedieningsplaats (omvat pustulae)	Vaak

. Pijn op de toedieningsplaats omvat pijn, gevoeligheid, stekend gevoel en branderig gevoel op de toedieningsplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lokale huidreacties
De meeste lokale huidreacties waren voorbijgaand van aard en van lichte tot matige ernst. Na het aanbrengen van tirbanibuline-zalf waren de voorvallen van lokale huidreacties met een ernstgraad hoger dan op baseline: erytheem (91%), schilfering (82%), korstvorming (46%), zwelling (39%), erosie/ulceratie (12%) en vesiculatie/pustulatie (8%). Ernstige lokale huidreacties deden zich voor met een algemene incidentie van 13%. Ernstige lokale huidreacties die zich voordeden met een incidentie > 1% waren: schilfering (9%), erytheem (6%) en korstvorming (2%). Geen van de lokale huidreacties vereiste behandeling.

Over het algemeen bereikten de lokale huidreacties een piek 8 dagen na het starten van de behandeling en ze verdwenen meestal binnen twee tot drie weken na afloop van de behandeling met tirbanibuline-zalf.

Lokale pruritus en pijn
Voorvallen van pruritus en pijn op de toedieningsplek waren licht tot matig van ernst, van voorbijgaande aard (traden meestal in de eerste 10 dagen na het begin van de behandeling op), en hoefden in de meeste gevallen niet behandeld te worden.

België:
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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou,
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Nederland:
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 na lokale toepassing van tirbanibuline-zalf kan een stijging veroorzaken in de incidentie en ernst van lokale huidreacties. Er worden geen systemische tekenen van overdosering verwacht na lokale toepassing van tirbanibuline-zalf vanwege de lage systemische absorptie van tirbanibuline. Behandeling van een overdosering moet bestaan uit behandeling van de klinische symptomen.

Voor informatie over verkeerde toedieningswijzen, zie rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, andere chemotherapeutica, ATC-code: D06BX03

Werkingsmechanisme

Tirbanibuline verstoort microtubuli via rechtstreekse binding aan tubuline, wat stopzetting van de celcyclus en apoptose van prolifererende cellen induceert, en wordt gelinkt aan verstoring van de Src-tyrosinekinasesignalering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van tirbanibuline, aangebracht op het gezicht of de hoofdhuid gedurende 5 opeenvolgende dagen, werd onderzocht in 2 pivotale, gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde fase III-onderzoeken (KX01-AK-003 en KX01-AK-004), met 702 volwassen patiënten (353 patiënten behandeld met tirbanibuline en 349 patiënten behandeld met vehiculum [zalfbasis]).

Patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratoselaesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm^2 op het gezicht of de hoofdhuid. Op elke geplande toedieningsdag werd de zalf aangebracht op het volledige te behandelen gebied. In de tirbanibuline-groep was de gemiddelde leeftijd 69 jaar (46 tot 90 jaar), en 96% van de patiënten hadden Fitzpatrick-huidtype I, II of III. Werkzaamheid, gemeten als percentage patiënten met een complete respons (primair eindpunt) en partiële respons, werd beoordeeld op dag 57.

Op dag 57 had de groep patiënten die behandeld werd met tirbanibuline statistisch significant hogere percentages complete en partiële respons dan de groep die met vehiculum werd behandeld ($p < 0,0001$) (zie tabel 2). Werkzaamheid was minder bij hoofdhuidlaesies in vergelijking met gezichtslaesies, hoewel nog steeds statistisch significant (zie tabel 3).

Tabel 2: Percentages complete en partiële respons op dag 57, ITT-populatie (samengevoegde gegevens van KX01-AK-003 en KX01-AK-004)

	Totaal (gezicht en hoofdhuid)	
	Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)	**Vehiculum (N = 349)**
Percentage complete respons[a] (100%)	49%[c]	9%
Percentage partiële respons[b] (≥ 75%)	72%[c]	18%

ITT = *intention-to-treat*
a) Het percentage complete respons werd gedefinieerd als het aandeel patiënten met geen (nul) klinisch zichtbare actinische keratoselaesies in het behandelde gebied.
b) Het percentage partiële respons werd gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie 75% of meer van de actinische keratoselaesies op baseline in het behandelde gebied verdwenen was.
c) $p < 0,0001$; in vergelijking met vehiculum volgens Cochran-Mantel-Hansel, gestratificeerd naar anatomische locatie en onderzoek.

Tabel 3: Complete en partiële responspercentages op dag 57 volgens anatomische locatie, ITT-populatie (samengevoegde gegevens uit KX01-AK-003 en KX01-AK-004)

Locatie		Percentage complete respons (100%)		Percentage partiële respons (≥ 75%)	
		Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)	**Vehiculum (N = 349)**	**Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)**	**Vehiculum (N = 349)**
Gezicht	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	% (95%-BI)	56% (49% - 62%)[a]	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%)[a]	21% (16% - 26%)
Hoofdhuid	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	% (95%-BI)	36% (27% - 45%)[a]	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%)[a]	13% (7% - 20%)

BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = *intention-to-treat*
a) p < 0,0001; in vergelijking met vehiculum volgens Cochran-Mantel-Hansel, gestratificeerd naar onderzoek.

In de individuele onderzoeken waren de totale en partiële responspercentages op dag 57 (het primaire en belangrijkste secundaire eindpunt in deze onderzoeken) statistisch significant hoger in de met tirbanibuline behandelde groep in vergelijking met de vehiculumgroep (p ≤ 0,0003), zowel totaal als per behandelde locatie (gezicht of hoofdhuid).

Werkzaamheid op lange termijn
Een totaal van 204 patiënten behaalde complete respons (*clearance*) van de actinische keratoselaesies in het behandelde gebied op dag 57 (174 behandeld met tirbanibuline en 30 behandeld met vehiculum) en kwam in aanmerking voor een 1 jaar durende follow-upperiode voor controle van de veiligheid en evaluatie van de aanhoudende werkzaamheid aan de hand van beoordeling van actinische keratoselaesies in het behandelgebied.

Na één jaar was het percentage recidief bij met tirbanibuline behandelde patiënten 73%. De recidiefratio van hoofdhuidlaesies was hoger dan die van gezichtslaesies. Van de patiënten met een recidief had 86% 1 of 2 laesies. Daarnaast meldde 48% van de patiënten met een recidief minstens 1 laesie die niet geïdentificeerd was op het moment van de aanvankelijke behandeling (d.w.z. nieuwe laesies werden geteld als recidief).

Risico op progressie tot plaveiselcelcarcinoom (PCC)
Op dag 57 waren er geen meldingen van PCC in het behandelgebied bij de met tirbanibuline (0 van 353 patiënten) of vehiculum (0 van 349 patiënten) behandelde patiënten. Eén geïsoleerd PCC-geval in het behandelgebied werd gemeld bij 1 patiënt na de beoordeling op dag 57. Dit voorval werd door de onderzoeker niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met tirbanibuline.

Oudere patiënten

Van de 353 met tirbanibuline behandelde patiënten in de 2 uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde fase III-onderzoeken, waren 246 patiënten (70%) 65 jaar of ouder. Al met al werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jongere en oudere patiënten.

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tirbanibuline in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tirbanibuline-zalf werd minimaal geabsorbeerd bij 18 patiënten met actinische keratose na eenmaaldaagse topische toepassing gedurende 5 opeenvolgende dagen op een gebied van 25 cm^2. Tirbanibuline-plasmaconcentraties waren laag bij *steady state* (gemiddelde maximale concentratie [C_{max}] van 0,258 ng/ml of 0,598 nM en AUC_{0-24u} van 4,09 ng·u/ml).

Distributie

De eiwitbinding van tirbanibuline aan menselijke plasma-eiwitten is ongeveer 88%.

Biotransformatie

In vitro wordt tirbanibuline in belangrijke mate gemetaboliseerd door CYP3A4, en in mindere mate door CYP2C8. De belangrijkste metabole paden zijn N-debenzylatie- en hydrolysereacties. De meest relevante metabolieten werden gekarakteriseerd in een farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik bij patiënten met actinische keratose en toonde minimale systemische blootstelling.

Onderzoeken i*n vitro* tonen aan dat tirbanibuline cytochroom P450-enzymen niet remt of induceert en dat het geen remmer is van efflux- en opnametransporters bij maximale klinische blootstellingen.

Eliminatie

Eliminatie van tirbanibuline bij mensen is niet volledig gekarakteriseerd.

Nier- en leverfunctiestoornis
Er werden geen formele onderzoeken met tirbanibuline-zalf uitgevoerd bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis. Vanwege de lage systemische blootstelling aan tirbanibuline na topische toepassing van tirbanibuline-zalf eenmaal daags, gedurende 5 dagen, zullen veranderingen in nier- of leverwerking waarschijnlijk geen effect hebben op de eliminatie van tirbanibuline. Dosisaanpassingen zijn derhalve niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Tirbanibuline zorgde voor een matige overgevoeligheid bij huidcontact onder dieren, maar dit is voor mensen niet gebleken.

Tirbanibuline was niet mutageen maar induceerde chromosomale schade en micronuclei in genotoxiciteitsonderzoeken. Gedetailleerde tests suggereerden dat tirbanibuline clastogeen/aneugeen is en gelinkt is aan een drempel, waaronder geen inductie van genotoxische voorvallen is. *In vivo* is genotoxiciteit opgetreden bij plasmaniveaus > 20 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik.
In embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen traden embryo- en foetale toxiciteit, waaronder foetale misvorming, op bij meervouden van 22 en 65 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij menselijk gebruik. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling werden verminderingen in vruchtbaarheid en stijging in embryo-foetale letaliteit waargenomen bij de nakomelingen van behandelde vrouwtjes.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten deden vermindering in testikelgewicht met overeenkomstige daling in spermatelling, verminderde spermamotiliteit, stijging in incidentie van afwijkend sperma en stijging in incidentie van degeneratie van het zaadvormend epitheel, wat werd beschouwd als indicatief voor mannelijke vruchtbaarheidstoxiciteit, zich voor bij meervouden van 58 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik bij mensen. Er waren echter geen veranderingen in mannelijke parings- of vruchtbaarheidsindices.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Glycerolmonostearaat 40-55

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet met binnenlaag van lineair lagedichtheidpolyethyleen. Elk sachet bevat 250 mg zalf.

Verpakking met 5 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Sachets moeten na het eerste gebruik weggegooid worden.

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

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanje

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

EU/1/21/1558/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.