

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne Activase 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg nitrofurantoïne.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 196.66 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde capsule (17,5 mm lang) met een ivoorgele dop en lichaam, die geel of geelwit poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne is geïndiceerd voor de behandeling van en profylaxe tegen acute of recidiverende, ongecompliceerde lagere urineweginfecties, spontaan of na chirurgische ingrepen, veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor nitrofurantoïne (zie rubriek 5.1).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Acute ongecompliceerde lagere urineweginfecties (UTI's): 50 mg viermaal daags gedurende zeven dagen.

Ernstig chronisch recidief (UTI's): 100 mg viermaal daags gedurende zeven dagen. In geval van ernstige misselijkheid mag de dosis worden verlaagd, maar niet lager dan het volwassen equivalent van 200 mg/dag. Als de misselijkheid aanhoudt, moet het medicijn worden stopgezet.

Profylaxe op lange termijn: 50-100 mg eenmaal daags voor het slapengaan. Zie de voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen (rubriek 4.4) voor de risico's die verband houden met langdurige behandeling.

Chirurgische profylaxe: 50 mg viermaal daags gedurende de duur van de procedure en gedurende drie dagen daarna.

Pediatrische populatie

Kinderen ouder dan 10 jaar:

Volgens de dosering voor volwassenen.

Kinderen en baby's ouder dan drie maanden:

Acute urineweginfecties: 3 mg/kg dag in vier verdeelde doses gedurende zeven dagen.

Profylaxe: 1 mg/kg, eenmaal per dag.

Er moet rekening worden gehouden met de nationale richtlijnen voor het voorschrijven van nitrofurantoïne aan kinderen.

Het gebruik van dit geneesmiddel in de vorm van een harde capsule is mogelijk niet geschikt voor toediening aan jongere kinderen. Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie.

Ouderen

Volgens de dosering voor volwassenen. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8). Zie de voorzorgsmaatregelen en de risico's voor oudere patiënten in verband met langdurige behandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is monitoring van de nierfunctie vereist tijdens de behandeling met nitrofurantoïne. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Leverfunctiestoornis

Nitrofurantoïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Vooral oudere patiënten die langdurig met nitrofurantoïne worden behandeld, kunnen controle nodig hebben (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel moet altijd met voedsel of melk worden ingenomen. Het innemen van Nitrofurantoïne Capsules bij een maaltijd verbetert de absorptie en is belangrijk voor een optimale werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere nitrofuranen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die lijden aan een nierfunctiestoornis met een eGFR van minder dan 45 ml/minuut.
- G6PD-deficiëntie: Kan bij voldragen gebruik neonatale hemolyse veroorzaken. Er

zijn slechts kleine hoeveelheden aanwezig in de moedermelk, maar deze kunnen voldoende zijn om hemolyse te veroorzaken bij zuigelingen met G6PD-deficiëntie (zie ook rubriek 4.6).

- Acute porfyrie.
- Bij zuigelingen jonger dan drie maanden en bij voldragen zwangere patiënten (tijdens de bevalling) vanwege de theoretische mogelijkheid van hemolytische anemie bij de foetus of bij de pasgeboren baby als gevolg van onvolgroeide erythrocytenenzymssystemen.
- Bij patiënten die eerder een long- of leverreactie of een perifere neuropathie hebben gehad na gebruik van nitrofurantoïne of andere nitrofuranen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat reeds bestaande aandoeningen bijwerkingen kunnen maskeren, moet Nitrofurantoïne met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met longaandoeningen, leverfunctiestoornissen, neurologische aandoeningen en allergische diathese.

Nitrofurantoïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bloedarmoede, diabetes mellitus, verstoring van de elektrolytenbalans, invaliderende aandoeningen en vitamine B-tekort (vooral foliumzuur).

Neuropathie

Perifere neuropathie en gevoeligheid voor perifere neuropathie, die ernstig of onomkeerbaar kan worden, zijn opgetreden en kunnen levensbedreigend zijn. Daarom moet de behandeling worden gestopt bij de eerste tekenen van neurale betrokkenheid (paresthesie).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nitrofurant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie, zie rubrieken 4.2 en 4.3. Patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis zullen adequate monitoring nodig hebben, aangezien zij een toename van het aantal pulmonale bijwerkingen kunnen ervaren bij gebruik van nitrofurantoïne (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een eGFR lager dan 45 ml/min (zie rubriek 4.3).

Pulmonale reacties

Acute, subacute en chronische longreacties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met nitrofurantoïne. Als deze reacties optreden, moet nitrofurantoïne onmiddellijk worden stopgezet. Acute longreacties treden op binnen de eerste week van de behandeling en zijn omkeerbaar. Als een van de volgende ademhalingsreacties optreedt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt. Acute longreacties manifesteren zich gewoonlijk door koorts, koude rillingen, hoesten, pijn op de borst, dyspneu, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie op röntgenfoto's van de borst, en eosinofilie. Bij subacute longreacties komen koorts en eosinofilie minder vaak voor dan bij de acute vorm.

Chronische longreacties komen zelden voor bij patiënten die gedurende zes maanden of langer een continue behandeling hebben gekregen en komen vaker voor bij oudere patiënten. Chronische longreacties (waaronder longfibrose en diffuse interstitiële pneumonitis) kunnen

zich sluipend ontwikkelen. Nauwlettend toezicht op de longaandoeningen van patiënten die langdurige behandeling krijgen, is gerechtvaardigd (vooral bij ouderen)

Er zijn veranderingen in het ECG opgetreden, geassocieerd met longreacties. Kleine symptomen zoals koorts, koude rillingen, hoesten en dyspneu kunnen aanzienlijk zijn. Collaps en cyanose zijn zelden gemeld. De ernst van chronische longreacties en de mate waarin deze verdwijnen, lijken verband te houden met de duur van de behandeling nadat de eerste klinische symptomen optreden. Het is belangrijk om symptomen zo vroeg mogelijk herkennen. De longfunctie kan permanent verminderd zijn, zelfs na stopzetting van de behandeling. Er is melding gemaakt van lupusachtig syndroom geassocieerd met pulmonale reacties op nitrofurantoïne (zie rubriek 4.8).

Hematologische effecten

Nitrofurantoïne kan hemolyse veroorzaken bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (tien procent van de zwarte patiënten en een variabel percentage van etnische groepen van mediterrane, nabije oosterse en Aziatische afkomst). De hemolyse stopt wanneer het geneesmiddel wordt stopgezet. Agranulocytose, leukopenie, granulocytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie, bloedarmoede door glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, megaloblastische anemie en eosinofilie zijn opgetreden. Aplastische anemie is zelden gemeld. Door het staken van de behandeling is het bloedbeeld over het algemeen weer normaal geworden.

***Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD)**

Gastro-intestinale reacties kunnen tot een minimum worden beperkt door het geneesmiddel met voedsel of melk in te nemen of door de dosering aan te passen.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder nitrofurantoïne, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van de dikke darm, wat leidt tot overgroei van *C. difficile*.

Hepatotoxiciteit

Leverreacties waaronder hepatitis, auto-immuunhepatitis, cholestatische geelzucht, chronische actieve hepatitis en levernecrose komen zelden voor. Er zijn dodelijke slachtoffers gemeld. Het begin van chronische actieve hepatitis kan verraderlijk zijn en patiënten moeten periodiek worden gecontroleerd op veranderingen in biochemische tests die op leverbeschadiging zouden kunnen duiden. Cholestatische geelzucht wordt over het algemeen geassocieerd met kortdurende therapie (meestal maximaal twee weken). Chronische actieve hepatitis, soms leidend tot levernecrose, wordt over het algemeen geassocieerd met langdurige behandeling (meestal na zes maanden). Het begin kan verraderlijk zijn. De behandeling moet worden stopgezet bij het eerste teken van hepatotoxiciteit. Als hepatitis optreedt, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden genomen. In zeldzame gevallen is leverfalen (dat fataal kan zijn) gemeld na gebruik van nitrofurantoïne.

Profylaxe op lange termijn

De baten-risicoverhouding voor langdurige profylaxe wordt als positief beschouwd, op voorwaarde dat de voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en als er geen geschikt alternatief beschikbaar is. Continue antimicrobiële profylaxe als preventie van recidiverende urineweginfecties mag alleen worden overwogen nadat counseling en gedragsverandering zijn uitgetoetst en wanneer niet-antimicrobiële maatregelen niet succesvol zijn geweest.

Bij langdurige behandeling dient u de patiënt nauwlettend te controleren op het optreden van hepatitis (of leverschade), long- of neurologische symptomen en andere tekenen van toxiciteit. Stop de behandeling met nitrofurantoïne als er anderszins onverklaarde pulmonale, hepatotoxische, hematologische of neurologische syndromen optreden.

Antimicrobiële middelen

Net als bij andere antimicrobiële middelen kunnen superinfecties door schimmels of resistente organismen zoals *Pseudomonas* optreden.

Laboratoriumtests

Urine kan geel of bruin gekleurd zijn na inname van Nitrofurantoïne. Patiënten die nitrofurantoïne gebruiken, zijn gevoelig voor vals-positieve glucosewaarden in de urine (indien getest op reducerende stoffen).

Hulpstoffen

- Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Gelijktijdige toediening van magnesiumtrisilicaat vermindert de absorptie van nitrofurantoïne.
- Uricosurische geneesmiddelen zoals probenecide en sulfinpyrazon kunnen de renale tubulaire secretie van nitrofurantoïne remmen. De resulterende stijging van de serumspiegels kan de toxiciteit verhogen. Verlaagde urinespiegels kunnen de werkzaamheid als antibacterieel middel voor de urinewegen verminderen.
- Gelijktijdig gebruik met chinolonen wordt niet aanbevolen.
- Er kan een verminderde antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne optreden in de aanwezigheid van koolzuuranhydraseremmers en middelen die de urine alkaliseren.
- Als gevolg van de aanwezigheid van nitrofurantoïne bij testen op reducerende stoffen kan een vals-positieve reactie op glucose in de urine optreden. De aanwezigheid van voedsel of middelen die de maaglediging vertragen, kunnen resulteren in een verhoogde absorptie van nitrofurantoïne.
- Omdat Nitrofurantoïne tot de groep van antibacteriële middelen behoort, zal het de volgende resulterende interacties hebben: Buiktyfusvaccin (oraal): Antibacteriële middelen inactiveren het orale tyfusvaccin.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij zwangere patiënten op termijn (tijdens de bevalling). Zoals bij alle geneesmiddelen kunnen eventuele bijwerkingen bij de moeder het verloop van de zwangerschap negatief beïnvloeden. Het medicijn mag alleen in de laagste effectieve dosis worden gebruikt na zorgvuldige beoordeling van de voordelen tegen de mogelijke risico's.

Gebaseerd op klinische ervaring bij mensen gedurende vele jaren, zijn er geen aanwijzingen voor enige teratogene effecten van nitrofurantoïne op de foetus.

Borstvoeding

Voorzichtigheid is geboden bij het geven van borstvoeding aan een zuigeling waarvan bekend is of vermoed wordt dat deze een tekort aan erythrocytenzymen heeft, aangezien nitrofurantoïne in sporenhoeveelheden in de moedermelk wordt aangetroffen.

Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij suprathapeutische doses een voorbijgaande stilstand van de spermatogenese en een verlaagd aantal zaadcellen waargenomen.

Klinische doseringen zijn niet in verband gebracht met mannelijke onvruchtbaarheid.

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

Nitrofurantoïne heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten niet rijden of machines bedienen als ze last hebben van deze symptomen.

4.8 Ongewenste effecten

Hieronder vindt u een tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt per orgaansysteem en met de volgende frequenties:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Superinfecties door schimmels of resistente organismen zoals Pseudomonas. Deze zijn echter beperkt tot het urogenitale kanaal.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen.	Zeldzaam Niet bekend	Aplastische anemie Agranulocytose, leukopenie, granulocytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie, glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntieanemie, megaloblastische anemie en eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen.	Niet bekend	Allergische huidreacties, angioneurotisch oedeem, anafylaxie en cutane vasculitis
Psychiatrische stoornissen	Niet bekend	Depressie, euforie, verwarring, psychotische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Perifere neuropathie inclusief optische neuritis (zowel sensorische als motorische betrokkenheid), nystagmus, duizeligheid, duizeligheid, hoofdpijn en slaperigheid. Goedaardige intracraniale hypertensie
Hartaandoeningen	Zeldzaam	Instorting en cyanose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Permanente verslechtering van de longfunctie, longfibrose; mogelijke associatie met syndroom dat lijkt op lupus erythematoses. Acute longreacties* Subacute longreacties* Chronische longreacties** Bronchiolitis obliterans die longontsteking organiseert Dyspneu, hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Sialadenitis, pancreatitis, misselijkheid, anorexia, braken, buikpijn en diarree.

Lever- en galaandoeningen	Zeldzaam Niet bekend	Leverfalen (wat fataal kan zijn) Chronische actieve hepatitis (er zijn sterfgevallen gemeld), levernecrose, auto-immunhepatitis, cholestatische geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Voorbijgaande alopecia Exfoliatieve dermatitis en erythema multiforme (inclusief Stevens-Johnson-syndroom), maculopapulaire, erythematuze of eczemateuze uitbarstingen, urticaria, huiduitslag en pruritus. Lupusachtig syndroom geassocieerd met longreactie. Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)
Nier- en urinewegaandoeningen	Not known	Gele of bruine verkleuring van urine, Interstitiële nefritis.
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Not known	Acute porfyrie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstornissen	Niet bekend	Asthenie, koorts, koude rillingen, drugskoorts en gewrichtspijn
Onderzoeken	Niet bekend	Vals-positieve urineglucose

*Acute longreacties treden gewoonlijk op binnen de eerste week van de behandeling en zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling. Acute longreacties manifesteren zich gewoonlijk door koorts, koude rillingen, hoesten, pijn op de borst, dyspneu, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie op röntgenfoto's van de borst, en eosinofilie. Bij subacute longreacties komen koorts en eosinofilie minder vaak voor dan bij de acute vorm.

** Chronische longreacties komen zelden voor bij patiënten die gedurende zes maanden of langer een continue behandeling hebben gekregen en komen vaker voor bij oudere patiënten. Er zijn veranderingen in het ECG opgetreden, geassocieerd met longreacties.

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 Overdosis

Symptomen

Symptomen en tekenen van overdosering zijn onder meer maagirritatie, misselijkheid en braken.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. Nitrofurantoïne kan echter worden gehemodialyseerd in geval van recente inname. De standaardbehandeling bestaat uit het opwekken van braken

of door maagspoeling. Controle van het volledige bloedbeeld, de leverfunctie, en longfunctietests worden aanbevolen. Er moet een hoge vochtinname worden gehandhaafd om de uitscheiding van het geneesmiddel via de urine te bevorderen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, nitrofuranderivaten

ATC-code: J01XE01

Werkingsmechanisme

Nitrofurantoïne is een breedspectrum antibacterieel middel, actief tegen de meeste urinewegpathogenen. Het werkingsmechanisme van nitrofurantoïne is gebaseerd op de reductie tot reactieve tussenproducten. Deze remmen enzymen die betrokken zijn bij het energiemetabolisme, zoals bij de Krebs-cyclus, en verstoren de energietoevoer voor normale groei en instandhouding van bacteriën. Ze binden zich ook op verschillende plaatsen aan bacteriële ribosomale eiwitten, wat resulteert in verstoring van de bacteriële eiwitsynthese. Overdraagbare resistentie tegen nitrofurantoïne is een zeldzaam fenomeen. Er bestaat geen kruisresistentie tegen antibiotica en sulfonamiden.

Nitrofurantoïne is specifiek geïndiceerd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door gevoelige stammen van *Escherichia coli*, enterokokken, stafylokokken, *Citrobacter*, *Klebsiella* en *Enterobacter*.

De meeste stammen van *Proteus* en *Serratia* zijn resistent. Alle *Pseudomonas*-soorten zijn resistent.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

MIC (minimale remmende concentratie) interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST) voor nitrofurantoïne en worden hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nitrofurantoïne wordt gemakkelijk geabsorbeerd in het bovenste maagdarmkanaal. Inname met voedsel of melk verhoogt de absorptie.

Distributie

Nitrofurantoïne is zeer goed oplosbaar in de urine, maar de plasmaconcentraties zijn laag, met piekwaarden doorgaans lager dan 1 mcg/ml.

Biotransformatie

Nitrofurantoïne wordt losjes gebonden aan plasma-albumine (60-70%). Het molecuul

wordt gemakkelijk verdeeld in intra- en extracellulaire compartimenten. Er worden echter geen substantiële weefselconcentraties verwacht, aangezien het geneesmiddel snel wordt uitgescheiden en gemakkelijk wordt afgebroken door weefselenzymen. Het medicijn passeert de placenta in kleine hoeveelheden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd in bloed of plasma na IV-injectie bedraagt ongeveer 20 minuten; en na orale toediening van macrokristallen, minder dan 60 minuten. Na een enkele dosis nitrofurantoïne wordt ongeveer 25% gedurende 24 uur onveranderd in de urine aangetroffen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De beschikbare genotoxiciteitsgegevens geven aan dat nitrofurantoïne een mutageen is. Twee jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen rapporteerden carcinogene effecten. De relevantie van het genotoxische en carcinogene potentieel van nitrofurantoïne voor de mens is onbekend. Uitgebreid klinisch gebruik van nitrofurantoïne gedurende 65 jaar heeft geen sluitend bewijs opgeleverd voor carcinogene effecten bij therapeutische doseringen. Bij ratten werd bij hoge doses een tijdelijke stopzetting van de spermatogenese waargenomen bij mannen en degeneratie van de eierstokken en atrofie bij vrouwen. In dierstudies werd geen verminderde vruchtbaarheid waargenomen.

Bij ratten is aangetoond dat de toediening van nitrofurantoïne tijdens de dracht giftig is voor het embryo, inclusief verminderde groei.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Talk

Capsule-omhulsel

Geel ijzeroxide (E 172)

Titaandioxide (E 171)

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden de 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakking met 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84 of 90 harde capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Activase Pharmaceuticals Limited
11 Boumpoulinas,
P.C. 1060, Nicosia
Cyprus

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

RVG 131640

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST