

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ventolin 5 mg/ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ventolin verneveloplossing bevat 5 mg salbutamol als sulfaat per ml oplossing (0,5%). Ventolin oplossing is een waterige oplossing van salbutamolsulfaat, dat met een zuur op pH 3,5 is gebracht, ter verkrijging van een optimale stabiliteit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

De verneveloplossing is een heldere vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ventolin verneveloplossing is geïndiceerd voor toepassing samen met intermitterende positieve drukbeademing, als regel met zuurstofrijke lucht, ter behandeling van status astmaticus en andere vormen van ernstige bronchospasmen waarbij intermitterende positieve drukbeademing nodig is, zoals acute exacerbaties van chronische bronchitis, ernstige astma bronchiale, bronchiëctasie.

Ventolin verneveloplossing is bestemd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 4 tot en met 11 jaar. Voor baby's en kinderen jonger dan 4 jaar, zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Formuleringen voor inhalatie van salbutamol moeten alleen worden toegediend via de inhalatieroute, door inademing via de mond. De oplossing mag niet geïnjecteerd worden of oraal ingenomen worden.

Toenemend gebruik van bèta-2-agonisten kan duiden op een verslechtering van het ziektebeeld. Het kan nodig zijn om in een dergelijk geval het behandelingsschema van de patiënt aan te passen en gelijktijdig starten met glucocorticosteroidtherapie moet worden overwogen.

Omdat er bijwerkingen zijn geassocieerd met gebruik van hoge doseringen, moet de dosering of frequentie van toediening alleen worden verhoogd na medisch advies.

Bij de meeste patiënten heeft salbutamol een werkingsduur van vier tot zes uur.

Ventolin verneveloplossing is bedoeld om te worden toegediend met een beademingsapparaat of een vernevelaar onder toezicht van een arts.

Omdat veel vernevelaars werken op basis van een continue flow, kan het vernevelde geneesmiddel vrijkomen in de directe omgeving. Daarom moet Ventolin verneveloplossing worden gebruikt in een goed geventileerde ruimte, in het bijzonder in ziekenhuizen als verschillende patiënten in dezelfde ruimte en tegelijkertijd vernevelaars gebruiken.

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Continue toediening van verdunde Ventolin oplossing:

Ventolin verneveloplossing dient zodanig te worden verdund, dat het 50-100 microgram per ml Ventolin bevat; deze verdunning dient met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing (in een 1 op 100 of 1 op 50 verdunning) te geschieden.

De verdunde oplossing moet worden toegediend in de vorm van een aërosol. Deze wordt gemaakt door een spray in een daarvoor geschikte vernevelaar. De Vibiss of een ander merk vernevelaar moet in combinatie met een geschikt gelaatsmasker worden gebruikt om het middel toe te dienen. Aan een ventilator met intermitterende positieve druk met zuurstofrijke lucht dient voor ernstige gevallen de voorkeur te worden gegeven; hiermee wordt Ventolin toegediend in een hoeveelheid van 1-2 mg/uur.

Intermitterende toediening van verdunde Ventolin verneveloplossing:

Ventolin verneveloplossing 0,5 tot 1,0 ml (2,5 tot 5,0 mg salbutamol) moet verdund worden tot een eindvolume van 2,0 of 2,5 ml met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing. De uiteindelijke verneveloplossing wordt geïnhaleerd met een geschikte vernevelaar totdat aërosolproductie ophoudt. Met een goed ingestelde vernevelaar kan dit ongeveer 10 minuten duren.

Intermitterende toediening van onverdunde Ventolin verneveloplossing:

Ventolin verneveloplossing kan onverdund worden gebruikt bij intermitterende toediening. Hiervoor wordt 2 ml salbutamol oplossing (10 mg Ventolin) met een vernevelaar toegediend. De patiënt kan de vernevelde oplossing inademen tot bronchusverwijding is bereikt. Gewoonlijk neemt dit ca. 3 minuten tot 5 minuten in beslag. Dit dient viermaal per dag te worden herhaald.

Sommige patiënten hebben een hoge salbutamol dosering nodig, tot maximaal 10 mg. In dit geval kan verneveling van de onverdunde oplossing worden voortgezet totdat aërosolproductie ophoudt.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Intermitterende toediening van verdunde Ventolin verneveloplossing:

Dezelfde manier van intermitterende toediening bij volwassenen is ook van toepassing voor kinderen. De gebruikelijke dosering voor kinderen jonger dan 12 jaar is 0,5 ml (2,5 mg salbutamol) verdund tot 2,0 of 2,5 ml met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing. Sommige kinderen van 18 maanden en ouder vereisen een hogere salbutamol dosering, tot maximaal 5,0 mg. De behandeling kan 4 maal per dag worden herhaald.

Bij kinderen onder de 18 maanden is de klinische werkzaamheid van verneveld salbutamol onbekend. Omdat voorbijgaande hypoxemie kan optreden, moet aanvullende zuurstoftherapie worden overwogen.

Andere farmaceutische formuleringen kunnen beter geschikt zijn voor toediening bij kinderen jonger dan 4 jaar oud.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapsgewijs behandelingsschema, waarbij de respons van de patiënt klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd dient te worden.

Bronchodilatoren behoren niet de enige of belangrijkste behandeling te zijn bij patiënten met persisterende astma. Bij patiënten met persisterende astma die niet reageren op salbutamol wordt een behandeling aanbevolen met inhalatiecorticosteroiden om astmacontrole te bereiken en behouden. Het niet reageren op een behandeling met salbutamol kan een teken zijn dat dringend medisch advies of een medische behandeling nodig is.

Patiënten aan wie een ontstekingsremmende behandeling voor regelmatig gebruik (bijv. inhalatiecorticosteroiden) wordt voorgeschreven, moeten erop gewezen worden dat zij hun ontstekingsremmende geneesmiddelen moeten blijven gebruiken, zelfs als de symptomen afnemen en zij Ventolin Verneveloplossing niet nodig hebben.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders, in het bijzonder bèta-2-agonisten om symptomen te verlichten, kan duiden op een verslechtering van astmacontrole, en patiënten moeten gewaarschuwd worden om dan zo snel mogelijk medisch advies in te winnen. Onder deze omstandigheden moet de behandelingsschema van de patiënt opnieuw beoordeeld worden. Aangezien een plotselinge, progressieve verslechtering van de astma kan leiden tot een levensbedreigende situatie moet men behandeling met of verhoging van corticosteroiden in overweging nemen. Daarom wordt in dergelijke situaties geadviseerd om bij risicopatiënten de piekstroom dagelijks te meten.

Overmatig gebruik van kortwerkende bèta-agonisten kan progressie van de onderliggende aandoening maskeren en bijdragen tot verslechterende astmacontrole, wat leidt tot een verhoogd risico op ernstige astma-exacerbaties en mortaliteit.

Patiënten die meer dan tweemaal per week 'zo nodig' salbutamol gebruiken, profylactisch gebruik voorafgaand aan inspanning niet meegerekend, moeten opnieuw beoordeeld worden (bijv. symptomen overdag, nachtelijk ontwaken en functionele beperkingen als gevolg van astma) om de behandeling op passende wijze aan te passen, aangezien deze patiënten risico lopen op overmatig salbutamolgebruik.

Salbutamol moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met thyrotoxicose.

Ventolin verneveloplossing moet alleen voor inhalatie worden gebruikt, door inademing via de mond en mag niet worden geïnjecteerd of worden ingeslikt.

Patiënten die thuis worden behandeld met salbutamol, moeten worden gewaarschuwd dat ze medisch advies vragen, indien de gebruikelijke verlichting van de symptomen of de gebruikelijke werkingsduur vermindert en dat zij niet op eigen initiatief de dosering of de frequentie van toediening verhogen.

Sympathicomimetica, zoals salbutamol, kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er is enig bewijs uit postmarketing gegevens en uit de literatuur dat myocardischemie in verband kan worden gebracht met salbutamol. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voorgeschreven krijgen, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen bij pijn in de borststreek of bij andere symptomen van verergering van hun hartaandoening. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan zich voordoende symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van hartglycosiden.

Salbutamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten, van wie bekend is dat zij hoge doses van andere sympathicomimetica hebben ontvangen.

Een klein aantal gevallen van acuut kamerhoekblok-glaucoom is beschreven bij patiënten, die een combinatie van salbutamol en ipratropiumbromide per verneveling gebruikten. Een combinatie van vernevelde salbutamol met vernevelde anticholinergica moet daarom met voorzichtigheid worden

gebruikt. Patiënten dienen adequate instructies te ontvangen over het correct gebruik en te worden gewaarschuwd om de Ventolin oplossing of de nevel niet in het oog te laten komen.

Zoals bij andere inhalatietherapie, kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename van piepen na het doseren. Dit dient onmiddellijk te worden behandeld met een alternatief of met een ander type snelwerkende bronchusverwijder. Salbutamol gebruik moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet geëvalueerd worden en indien noodzakelijk moet met een alternatieve therapie worden begonnen.

Evenals andere bèta-adrenoreceptoragonisten kan salbutamol reversibele metabole veranderingen veroorzaken, zoals verhoogde bloedsuikerspiegels. Het is mogelijk dat een patiënt met diabetes niet in staat is hiervoor te compenseren en het ontstaan van keto-acidose is gemeld. Gelijktijdige toediening van corticosteroiden kan dit effect versterken.

Zeer zelden is, voornamelijk bij patiënten die behandeld worden voor acute exacerbatie van astma, lactaat-acidose beschreven na hoge therapeutische doses van intraveneuze en vernevelde kortwerkende bèta-agonisten (zie rubriek 4.8). Toename in lactaatwaarden kan leiden tot dyspnoea en compensatoire hyperventilatie. Dit kan verkeerd worden geïnterpreteerd als teken van tekortschietende astmabehandeling dat kan leiden tot een niet terechte intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-agonisten. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten, die op deze manier worden behandeld, worden gecontroleerd op het ontstaan van een stijging van de serumlactaatwaarden en de daaruit voortvloeiende metabole acidose.

Potentieel ernstige hypokaliëmie ten gevolge van het gebruik van bèta-2-sympathicomimetica kan met name optreden bij vernevelen of parenterale toediening. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut ernstige astma, aangezien deze hypokaliëmie versterkt kan worden door gelijktijdige toediening van xanthinderivaten, steroïden en diuretica en door hypoxie. Het wordt aanbevolen om in dergelijke situaties de serum-kaliumspiegels te controleren.

Meldingen van tandcariës zijn gerapporteerd bij gebruik van salbutamol. Het wordt aangeraden met name bij kinderen op een goede mondhygiëne en regelmatige controles van het gebit te letten.

Ventolin verneveloplossing bevat 2 mg benzalkoniumchloride in elke 20 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

Benzalkoniumchloride kan een piepende ademhaling en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken, vooral bij patiënten die astma hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van salbutamol en niet-selectieve bèta-blokkers, zoals propranolol, dient te worden vermeden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Salbutamol passeert de placenta. Ervaring bij het gebruik van kortwerkende bèta-sympathicomimetica tijdens vroege zwangerschap duidt niet op schadelijke effecten bij standaarddoseringen gebruikt voor inhalatietherapie. Hoge systemische doses aan het einde van de zwangerschap kunnen de weeën remmen en kunnen bèta-2-specifieke foetale/neonatale effecten als tachycardie en hypoglykemie induceren. Hoewel geen schadelijke effecten worden verwacht bij inhalatietherapie met salbutamol, is het niet bekend of deze effecten kunnen optreden na hoge inhalatoire blootstellingen van de moeder. Ventolin kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien noodzakelijk, hoge doseringen alleen indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Salbutamol wordt waarschijnlijk in lage doseringen uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen wordt geen effect op de zuigeling verwacht. Ventolin kan om deze reden gebruikt worden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of salbutamol een effect heeft op de vruchtbaarheid. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen, die worden geassocieerd met salbutamol, zijn hieronder per systeem/orgaanklasse en per frequentie gerangschikt. De frequenties volgens MedDRA zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$, niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen zeer vaak, vaak en soms zijn verkregen uit data van klinische studies. Het placebo-effect is hierin niet meegenomen. Bijwerkingen die zelden of zeer zelden voorkomen zijn verkregen uit spontane meldingen/postmarketing gegevens.

Systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, urticaria, bronchospasmen, hypotensie en collaps	zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4) Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van bèta-2-agonist therapie Lactaatacidose (zie rubriek 4.4) Zeer zelden is lactaatacidose beschreven bij patiënten die intraveneus en/of verneveld salbutamol therapie ontvingen voor de behandeling van acute astma-exacerbaties	zelden zeer zelden
Psychische stoornissen	Hallucinaties	zelden
Zenuwstelsel aandoeningen	Tremor, hoofdpijn Hyperactiviteit	vaak zeer zelden
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen Myocardischemie* * Spontane meldingen (zie rubriek 4.4), daarom wordt de frequentie als onbekend beschouwd Hartritmestoornissen (zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	vaak soms onbekend zeer zelden

Bloedvataandoeningen	Perifere vasodilatatie	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Paradoxale bronchospasmen Paradoxale bronchospasmen kunnen voorkomen met een onmiddellijke toename van klachten na toediening (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Mond- en keelirritatie Misselijkheid Tandcariës	soms zelden onbekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	soms

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

De meest kenmerkende verschijnselen van overdosering met salbutamol zijn voorbijgaande, door bèta-agonist farmacologisch gemedieerde bijwerkingen: tachycardie, hartkloppingen, aritmie, rusteloosheid, slaapstoornissen, pijn op de borst en krachtige tremor, in het bijzonder van de handen, maar ook van het hele lichaam. Misselijkheid, duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk en afgenomen diastolische bloeddruk kunnen ook worden waargenomen. Af en toe zijn psychotische reacties waargenomen na een overmatige dosering salbutamol.

Bij een salbutamol overdosering kan er een toenemende verplaatsing zijn van kalium naar de intracellulaire ruimte, resulterend in hypokaliëmie maar ook in hyperglykemie, hyperlipidemie en hyperketonemie.

Behandeling van een overdosis: De behandeling na een overdosering met een bèta-2 sympathicomimeticum is voornamelijk symptomatisch. Afhankelijk van de individuele omstandigheden kunnen de volgende maatregelen worden overwogen:

- Voor de cardiale verschijnselen van salbutamol overdosering kan een cardioselectieve bèta-blokker worden overwogen, maar bèta-2-blokkers dienen uitsluitend met voorzichtigheid te worden toegepast en voor zover mogelijk vermeden te worden bij patiënten met en voorgeschiedenis van bronchospasmen. Bij deze patiënten is ECG-controle aangewezen.
- In geval van een tamelijk uitgesproken bloeddrukverlaging, wordt volumesubstitutie aanbevolen (bijvoorbeeld plasmaexpansiemiddelen).
- Wanneer hypokaliëmie zich ontwikkelt dient de elektrolytenbalans te worden gecontroleerd en, indien van toepassing, kan het noodzakelijk zijn elektrolyten toe te dienen.
- Lactatacidose is gemeld in verband met hoge therapeutische doses evenals met overdoseringen tijdens een behandeling met een kortwerkende bèta-agonist. Daarom is controle op een verhoogde serumlactaatspiegel en op een daaruit volgende metabole acidose noodzakelijk wanneer het vermoeden van overdosering bestaat of klachten ontstaan die hierop kunnen wijzen tijdens het voorschrijven van dit middel. Dit in het bijzonder als tachypneu aanhoudt of verergert ondanks het verdwijnen van andere tekenen van bronchospasme zoals piepende ademhaling.

Tekenen van een overdosering tijdens continue toediening van Ventolin verneveloplossing, kunnen gewoonlijk worden opgeheven door het staken van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Sympathicomimetica, ATC-code: R03AC02.

Werkingsmechanisme

Salbutamol is een selectieve bèta-2-adrenoreceptoragonist geïndiceerd voor de behandeling van of ter preventie van bronchospasmen. Het biedt kortdurende bronchodilatatie bij een reversibele luchtwegobstructie ten gevolge van astma, chronische bronchitis en emfyseem.

Bij therapeutische doses werkt het op de bèta-2-adrenoreceptor van de bronchiale spieren en veroorzaakt hierbij een kortdurende (4 tot 6 uur) en snel optredende (binnen 5 minuten) bronchusverwijding bij reversibele luchtwegobstructies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inhalatie bereikt slechts 10 - 20% de longen. De rest blijft waarschijnlijk achter in het toedieningssysteem of in de mond-keelholte en wordt doorgeslikt.

De fractie in de luchtwegen wordt geabsorbeerd in het longweefsel en circulatie, maar wordt niet gemetaboliseerd in de longen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is 10%.

Biotransformatie

Bij het bereiken van de systemische circulatie wordt salbutamol bereikbaar voor levermetabolisme en wordt het uitgescheiden, primair in de nieren, als onveranderd geneesmiddel en als fenolisch sulfaat.

Het doorgeslikte gedeelte van een geïnhaleerde dosis wordt in het maagdarmkanaal opgenomen en dit gedeelte ondergaat in sterke mate first-pass metabolisme in de lever tot fenolisch sulfaat. Zowel salbutamol als geconjugeerd salbutamol worden in de eerste plaats via de nieren geklaard.

Eliminatie

Intraveneus toegediende salbutamol heeft een halfwaardetijd van 4 tot 6 uur en wordt geklaard gedeeltelijk via de nieren en gedeeltelijk door metabolisme tot het inactieve 4'-O-sulfaat (fenolisch sulfaat) dat op de eerste plaats wordt uitgescheiden in de urine. De feces is een minder belangrijke excretieroute. Het grootste gedeelte van een toegediende dosis salbutamol (intraveneus, oraal, of per inhalatie gegeven), wordt binnen 72 uur uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, op basis van conventioneel onderzoek van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, en carcinogene potentie duiden niet op een bijzonder gevaar voor mensen. De effecten die zijn waargenomen in toxiciteitsonderzoek zijn gerelateerd aan de β -adrenerge werking van salbutamol. In studies naar reproductietoxiciteit bij ratten zijn bij therapeutisch relevante doseringen geen effecten op de fertiliteit gezien. Bij muizen werd een gespleten verhemelte gezien bij foetussen bij doseringen viermaal de maximale orale dosering van sommige salbutamolpreparaten bij mensen. Bij relevante doseringen in ratten en konijnen werd geen teratogeen effect aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Gedestilleerd water
Verdund zwavelzuur (voor pH-instelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ventolin verneveloplossing is 3 jaar houdbaar.
Na opening slechts 1 maand houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C in de oorspronkelijke verpakking (ter bescherming tegen licht).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ventolin verneveloplossing: amberkleurig type I of type III glazen flesje met 20 ml à 5 mg/ml salbutamol (als sulfaat) + pipet à 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ventolin verneveloplossing kan verdund worden met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing.

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

Ongebruikte Ventolin verneveloplossing, die na de behandeling is achtergebleven in de vernevelkamer moet worden weggegooid.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

RVG 06676

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 1973

Datum van laatste verlenging: 17 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 5 maart 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.