

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET MEDICINALE PRODUCT

Levothyroxine natrium Uni-Pharma 100 microgram tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 100 microgram levothyroxine natrium (overeenkomend met 97,2 mcg levothyroxine)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Levothyroxine natrium Uni-Pharma tabletten 100 microgram zijn witte, ronde, dubbelbolle tabletten met een diameter van 6,5 mm en een gemiddelde dikte van 3,5 mm met op één zijde “100” ingegraveerd.

### 4 KLINISCHE BIJZONDERHEDEN

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Ter behandeling van goedaardige euthyroïde goiter, in het bijzonder bij volwassenen wanneer jodium niet geïndiceerd is
- Profylaxe of terugval na ingreep voor euthyroïde goiter, afhankelijk van de postoperatieve hormonale status
- Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie
- Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker
- Bijkomende aanvulling tijdens behandeling van anti-thyreoïdie of hyperthyreoïdie met medicijnen

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Om elke patiënt in overeenstemming met de individuele behoefte te behandelen, zijn de tabletten beschikbaar met een levothyroxinenatriuminhoud van 25 t/m 100 microgram. De aangegeven aanbevelingen voor dosering zijn slechts een richtlijn.

De individuele dagelijkse dosis dient vastgesteld te worden op basis van laboratoriumtesten en klinisch onderzoek.

Omdat een aantal patiënten een verhoogde concentratie  $T_4$  en  $fT_4$ , laat zien, biedt de “serumconcentratie van thyreoïdstimulerend hormoon (TSH)” een betrouwbaarder basis voor het volgen van de behandeling.

Behalve voor neonaten met congenitale hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, moet therapie met schildklierhormoon gestart worden met een lage dosering, die geleidelijk, elke 2 tot 4 weken, verhoogd wordt tot de volledige vervangende dosis bereikt wordt.

### Pediatrische patiënten

De onderhoudsdosis is in het algemeen 100 tot 150 microgram per  $m^2$  lichaamsoppervlak.

Voor neonaten en zuigelingen met congenitale hypothyreoïdie, waarbij een snelle vervanging belangrijk is, bedraagt de initiële aanbevolen dosering 10 tot 15 microgram per kg lichaamsgewicht per dag gedurende de eerste 3 maanden. Daarna moet de dosis individueel worden aangepast volgens de klinische bevindingen en waarden voor schildklierhormoon en TSH.

Voor kinderen met later verkregen hypothyreoïdie bedraagt de aanbevolen initiële dosering 12,5 - 50 microgram per dag. Deze dosis dient geleidelijk, elke 2 tot 4 weken, verhoogd te worden in overeenstemming met de klinische bevindingen en de waarden voor schildklierhormoon en TSH tot de volledige vervangende dosis bereikt is.

Babies moeten ten minste een half uur voor de eerste maaltijd van de dag de totale dagelijkse dosis toegediend krijgen.

De tabletten moeten opgelost worden in een beetje (10 tot 15 ml) water; de resulterende suspensie, die elke keer vers moet worden bereid, kan toegediend worden met wat meer vocht (5 tot 10 ml).

### Ouderen

Bij oudere patiënten, patiënten die lijden aan hartziekten en patiënten met ernstige of lang bestaande hypothyreoïdie is speciale zorg vereist bij het initiëren van therapie met

thyreoïdhormonen; dit houdt in dat een lage initiële dosis (bijv. 12,5 microgram/dag) gegeven moet worden, die daarna langzaam met lange tussenpozen verhoogd kan worden (bijv. een geleidelijke verhoging van 12,5 microgram/dag per twee weken) met frequente controle op thyreoïdhormonen. Het kan daardoor nodig zijn een dosering die lager ligt dan de optimale dosis die een volledige vervanging inhoudt, en daardoor niet leidt tot het volledig corrigeren van het TSH-niveau, te overwegen.

Ervaring heeft aangetoond dat een lagere dosering voldoende is bij patiënten met een laag gewicht en patiënten met een grote nodulaire goiter.

| <b>Indicatie</b>  | <b>Aanbevolen dosis</b><br>(microgram levothyroxinenatrium/dag) |
|---|---|
| Behandeling van goedaardige euthyroïde goiter   | 75 - 200  |
| Profylaxe of terugval na ingreep voor euthyroïde goiter   | 75 - 200  |
| Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie bij volwassenen  |   |
| - initiële dosis  | 25 - 50   |
| - onderhoudsdosis   | 100 - 200   |
| Vervangingstherapie bij hypothyreoïdie bij kinderen en zuigelingen                              |   |
| Congenitale hypothyreoïdie initiële dosis   | 10-15 / kg lichaamsgewicht                                      |
| Verkrege hypothyreoïdie initieel  | 12,5 - 50   |
| - onderhoudsdosis   | 100 - 150 microgram/m <sup>2</sup> lichaamsoppervlak            |
| Bijkomende aanvulling tijdens behandeling van anti-thyreoïdie of hyperthyreoïdie met medicijnen | 50 - 100  |
| Onderdrukkende therapie bij schildklierkanker   | 150 - 300   |

De dagelijkse dosis kan in één keer toegediend worden.

Inslikken: als enkele dagelijkse dosis in de ochtend op een nuchtere maag, een half uur voor het ontbijt, bij voorkeur met een klein beetje vloeistof (bijv. een half glas water).

De duur van de behandeling is gewoonlijk levenslang in geval van substitutie bij hypothyreoïdie en na strumectomie of thyreoïdectomie en bij profylaxe na terugval na een verwijdering van euthyroïde goiter.

Begeleidende therapie bij hyperthyreoïdie na het bereiken van status euthyreoïd is geïndiceerd gedurende de periode waarin de medicatie voor anti-thyreoïdie gegeven wordt.

Voor goedaardige euthyreoïde goiter is een behandelduur van 6 maanden tot 2 jaar noodzakelijk. Om terugkeer van goiter te voorkomen, wordt profylaxe met laaggedoseerd jodium (100-200 mcg / dag) aanbevolen. Als de medische behandeling binnen deze tijd niet voldoende is gebleken, moet radiojodinetherapie van de goiter overwogen worden.

Een ECG voor de behandeling is waardevol; wijzigingen in het ECG door hypothyreoïdie kunnen verward worden met ECG-bewijs van cardiale ischemie. Als er een te hoge verhoging in metabolisme geproduceerd wordt (wat diarree, nervositeit, een snelle pols, slapeloosheid, tremor en soms anginapijn bij latente cardiale ischemie kan veroorzaken), moet de dosering gedurende één of twee dagen verlaagd of gestopt worden en daarna op een lager niveau herstart.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Hypersensitiviteit voor de actieve substanties of een van de vulstoffen.
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie, onbehandelde insufficiëntie van de hypofyse of onbehandelde thyreotoxicose.
- Behandeling met Levothyroxinenatriumtabletten mag niet geïnitieerd worden bij een acuut myocardinfarct, acute myocarditis of acute pancarditis.
- Combinatietherapie van levothyroxine en een antithyreoïde-agent voor hyperthyreoïdie is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap (zie paragraaf 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat met een therapie met thyreoïdhormonen begonnen worde, of voordat een schildkliersuppressietest uitgevoerd wordt, moeten de volgende aandoeningen en medische condities uitgesloten of behandeld worden: hartfalen, angina pectoris, arteriosclerose, hypertensie, insufficiëntie van de hypofyse (onderactiviteit van de hypofyse), bijnierinsufficiëntie en autonomie van de schildklier.

Zelfs lichte door medicijnen opgewekte hyperthyreoïdie dient vermeden te worden bij patiënten met hartfalen, cardiale insufficiëntie of tachycardie. Daarom moeten de parameters voor thyreoïdhormoon in dergelijke gevallen regelmatig gecontroleerd worden.

In geval van secundaire hypothyreoïdie moet de oorzaak vastgesteld worden voordat vervangingstherapie gegeven wordt; indien nodig moet begonnen worden met een vervangingstherapie van een gecompenseerde adrenale insufficiëntie.

Waar thyreoïdale autonomie vermoed wordt, moet een TRH-test uitgevoerd worden of moet voor de behandeling een onderdrukkingsscintigram verkregen worden.

Bij postmenopauzale vrouwen met hypothyreoïdie en een verhoogd risico op osteoporose moeten suprafysiologische serumniveaus levothyroxine vermeden worden; daarom moet de schildklierfunctie nauwgezet gecontroleerd worden.

Levothyroxine mag niet gegeven worden in een hyperthyreoïdische metabolische staat, behalve als ondersteunende therapie in thyreostatische behandeling van hyperthyreoïdie.

Nadat een behandeling met levothyroxine gestart is, wordt het aanbevolen de dosering aan te passen volgens de klinische respons van de patiënt en laboratoriumtesten, in geval van wijzigen van het merk.

Er mogen geen thyreoïdhormonen gegeven worden voor gewichtsafname. In euthyreoïde patiënten veroorzaken normale doses geen gewichtsafname. Hogere doses kunnen ernstige of zelfs levensbedreigende ongewenste effecten hebben, zoals hypothyreoïdie en/of een verminderde controle over hypothyreoïdie, in het bijzonder in combinatie met bepaalde middelen voor gewichtsafname, zoals Orlistat. Dit kan ook het gevolg zijn van een verminderde opname van jodiumzouten en/of levothyroxine.

Voor diabetische patiënten en patiënten die behandeld worden met anticoagulantia zie rubriek 4.5.

Het wordt aanbevolen een ECG te maken voordat begonnen wordt met de toediening van levothyroxine, omdat wijzigingen die door hypothyreoïdie veroorzaakt worden, verward kunnen worden met bewijzen voor ischemie.

Ouders van kinderen die thyreoïde middelen krijgen, moeten als advies meekrijgen dat er gedeeltelijk haarverlies kan optreden tijdens de eerste maanden van de therapie; dit is doorgaans een tijdelijk effect waarbij het haar normaliter weer aangroeit.

Hemodynamische parameters moeten worden gemonitord wanneer met een behandeling met levothyroxine wordt gestart bij te vroeg geboren neonaten met een zeer laag geboortegewicht, omdat circulatoire collaps als gevolg van een nog onvoldoende ontwikkelde bijnierfunctie kan optreden.

#### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Antidiabetische middelen:*

Levothyroxine kan het effect van antidiabetische middelen reduceren. Om deze reden moet het bloedglucoseniveau bij het begin van de behandeling met thyreoïdhormoon vaak gecontroleerd worden en moet de dosering van de antidiabetische middelen, indien nodig, aangepast worden.

*Coumarine-derivaten:*

Het effect van anticoagulantie therapie kan verhoogd worden door samenvallende behandeling met levothyroxine. Het is daarom noodzakelijk dat coagulatieparameters regelmatig gecontroleerd worden, zowel aan het begin van als tijdens de samenvallende therapie. Indien nodig moet de dosering van de anticoagulantia aangepast worden.

*Protease-inhibitoren:*

Er zijn meldingen dat de therapeutische doeltreffendheid van levothyroxine verloren kan gaan als dit middel samen gebruikt wordt met lopinavir/ritonavir. Het is daarom noodzakelijk de schildklierfunctie van patiënten die tegelijkertijd levothyroxine en protease-inhibitoren nemen, zorgvuldig te bewaken.

*Galzuurbindende harsen:*

Het innemen van galzuurbindende harsen (zoals colestyramine en colestipol) belemmert de opname van levothyroxinenatrium. Levothyroxinenatrium dient daarom 4-5 uur voor de toediening van dergelijke producten ingenomen te worden.

*Aluminiumhoudende medicijnen, ijzerhoudende medicijnen, calciumcarbonaat:*

In de relevante literatuur zijn aluminiumhoudende medicijnen (zuurremmers, sucralfaat) gemeld als middelen die het effect van levothyroxine mogelijk verminderen. Medicijnen die levothyroxine bevatten dienen daarom minimaal 2 uur voor de toediening van aluminiumhoudende medicijnen te worden ingenomen.

Hetzelfde geldt voor ijzerhoudende medicijnen en calciumcarbonaat.

*Propylthiouracil, glucocorticoiden, betasympatholytica, amiodaron en jodiumhoudende contrastmedia:*

Deze substanties belemmeren de perifere conversie van T4 naar T3.

Door de hoge jodium inhoud kan amiodaron zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie activeren. Er wordt in het bijzonder aandacht gevraagd voor gevallen van nodulaire goiter met mogelijk niet-herkende autonomie.

*Sertraline, chloroquine/proguanil:*

Deze substanties verminderen de doeltreffendheid van levothyroxine en verhogen het serum-TSH-niveau.

*Geneesmiddelen met enzym-inducerend effect:*

Enzyminducerende medicinale producten zoals barbituraten of Carbazepine kunnen de hepatische zuivering van levothyroxine vergroten.

*Oestrogenen:*

Vrouwen die oestrogeenhoudende anticonceptiva gebruiken of postmenopauzale vrouwen met hormoonvervangende therapie kunnen een verhoogde behoefte aan levothyroxine hebben.

*Sojahoudende mengsels:*

Sojahoudende mengsels kunnen de intestinale absorptie van levothyroxine verlagen. Daarom kan een aanpassing in de dosering van Levothyroxine natrium tabletten nodig zijn; dit komt in het bijzonder voor aan het begin van of na beëindiging van voeding met sojasupplementen.

*Sevelamer:*

Er zijn meldingen dat Sevelamer het TSH-niveau van patiënten die zowel Sevelamer als levothyroxine toegediend krijgen, verhoogt. Daarom wordt een nauwgezette bewaking van het TSH-niveau aanbevolen bij patiënten die deze beide medicaties innemen.

*Orlistat:*

Als Orlistat en levothyroxine tegelijk worden ingenomen, kan zich hypothyreoïdie en/of een verminderde controle van hypothyreoïdie voordoen. Dit kan ook het gevolg zijn van een verminderde opname van jodiumzouten en/of levothyroxine.

Het kan voorkomen dat Orlistat en levothyroxine op verschillende tijden ingenomen moeten worden of dat de dosering van levothyroxine aangepast moet worden.

Tyrosinekinase-inhibitoren (bijv. Imatinib, Sunitinib) kunnen de doeltreffendheid van levothyroxine verminderen. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten aan het begin of het eind van de samenvallende behandeling gecontroleerd worden op wijzigingen in de schildklierfunctie. Indien nodig moet de dosering van de levothyroxine aangepast worden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

De ontwikkeling van het kind hangt af van de schildklierfunctie van de moeder. Thyroxine is noodzakelijk voor een juiste ontwikkeling van de hersenen van het kind. Daarom moet behandeling met thyreoïdhormoon tijdens een zwangerschap consistent gegeven worden. De dosisvereisten kunnen tijdens een zwangerschap zelfs toenemen. Tot nu toe zijn er geen

meldingen van risico's volgend op uitgebreid gebruik van levothyroxine tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Levothyroxinenatriumtabletten kunnen bij het geven van borstvoeding gebruikt worden. Tijdens de borstvoeding wordt levothyroxine in lage concentraties uitgescheiden in moedermelk. Zelfs bij behandeling met hoge doses levothyroxine zijn de bereikte concentraties niet voldoende om de ontwikkeling van hyperthyreoïdie of onderdrukking van uitscheiding van TSH bij de baby te veroorzaken.

#### Combinatietherapie met antithyreoïde middelen

Combinatietherapie van hyperthyreoïdie met levothyroxine en antithyreoïde middelen wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Dergelijke combinaties vereisen een hogere dosis antithyreoïde middelen, waarvan bekend is dat deze door de placenta passeren en hypothyreoïdie bij de baby kunnen veroorzaken.

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

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het effect op de rijvaardigheid en de capaciteit tot het besturen van machines. Omdat levothyroxine identiek is aan het natuurlijk voorkomende thyreoïdhormoon, wordt niet verwacht dat Levothyroxine van invloed is op het vermogen om te rijden en/of machines te besturen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Tijdens de behandeling met levothyroxinenatrium worden geen bijwerkingen verwacht als de substantie volgens voorschrift gebruikt wordt en als klinische en laboratoriumparameters bewaakt worden. Waar de individuele tolerantielimiet voor levothyroxinenatrium wordt overschreden of na een overdosis is het mogelijk dat zich de volgende klinische symptomen, die normaal zijn voor hyperthyreoïdie, voordoen; in het bijzonder wanneer de dosis na het begin van de behandeling te snel verhoogd wordt:

#### **Hartaandoeningen**

Tachycardie, palpitaties, cardiale aritmie, angina

#### **Psychiatrische aandoeningen**

Rusteloosheid, slapeloosheid



### **Zenuwstelselaandoeningen**

Pseudotumor cerebri, tremor, cefalalgie

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Spierzwakte

Craniostenose bij baby's en premature sluiting van de epifyse bij kinderen

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Menstruatiestoornissen

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Krampen, overgeven, diarree

### **Algemene aandoeningen en condities bij de toedieningslocatie**

Koorts, gewichtsverlies

### **Aandoeningen aan huid en subcutaan weefsel**

Rood worden, overmatig zweten

In dergelijke gevallen moet de dagelijkse dosis verlaagd of voor enkele dagen gestopt worden. De therapie kan voorzichtig hervat worden als de bijwerkingen verdwenen zijn.

In geval van overgevoeligheid voor ingrediënten kunnen zich allergische reacties voordoen, in het bijzonder op de huid en de luchtwegen.

### 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](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Een verhoogd T3-niveau is een betrouwbaardere indicator van overdosering dan verhoogde T4- of fT4-waarden.

Na een overdosis treden de symptomen van een scherpe verhoging in de metabolische snelheid op.

Afhankelijk van de mate van overdosering, wordt aanbevolen de behandeling met tabletten te onderbreken en een controleonderzoek in te stellen.

Na een zelfmoordpoging werden doses van 10 mg levothyroxine zonder complicaties getolereerd. Er zijn diverse meldingen over plotselinge hartdood bij patiënten die jarenlang levothyroxine misbruikt hebben.

Symptomen als intense bèta-sympathomimetische effecten, zoals tachycardie, ongerustheid, agitatie en hyperkinesie kunnen verminderd worden door bètablokkers. Na extreme doses kan plasmaferese hierbij helpen.

Bij vatbare patiënten zijn geïsoleerde gevallen van toevallen gemeld wanneer de individuele tolerantielimiet voor doses overschreden werd.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Thyreoïdhormonen

ATC-code: H03A A01

De synthetische levothyroxine in Levothyroxine natrium tabletten is qua effect identiek aan het natuurlijk voorkomende belangrijkste hormoon dat door de schildklier uitgescheiden wordt. Dit hormoon wordt omgezet naar T3 in perifere organen en ontwikkelt, net als het endogene hormoon, de specifieke effecten op de T3-receptoren. Het lichaam maakt geen onderscheid tussen endogeen en exogeen levothyroxine.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Oraal toegediende levothyroxine wordt vrijwel exclusief in het bovenste deel van de dunne darm geabsorbeerd. Afhankelijk van de Galenische formulering kan de absorptie tot 80% bedragen. Tmax is ongeveer 5 tot 6 uur.

Levothyroxine vertoont een extreem hoge binding aan specifieke transportproteïnen van ca. 99,97%. Deze eiwit-hormoonbinding is niet covalent, waardoor het gebonden hormoon in

plasma voortdurend en snel uitgewisseld wordt met de fractie van het vrije hormoon. De volume van distributie loopt op tot ca. 10-12 l.

Vanwege de hoge proteïnebinding is levothyroxine niet vatbaar voor hemodialyse of hemoperfusie.

De halfwaardetijd van levothyroxine is gemiddeld 7 dagen. Bij hyperthyreoïdie is deze tijd korter (3-4 dagen). Bij hypothyreoïdie is deze tijd langer (ca. 9-10 dagen). De lever bevat 1/3 van de volledige hoeveelheid extrathyreoïdale levothyroxine, die snel uitwisselbaar is met de levothyroxine in serum. Thyreoïdhormonen worden hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever, nieren, hersenen en spieren. De metabolieten worden uitgescheiden via urine en ontlasting. De algehele metabolische zuivering voor levothyroxine bedraagt ca. 1,2 l plasma/dag.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### *Acute toxiciteit:*

De acute toxiciteit van levothyroxine is zeer laag.

#### *Chronische toxiciteit:*

Er zijn bij verschillende diersoorten (rat, hond) onderzoeken naar chronische toxiciteit uitgevoerd. Bij hoge doses werden bij ratten tekenen van hepatopathie, een verhoogd optreden van spontane nefrose en veranderingen in het orgaangewicht waargenomen.

#### *Reproductietoxiciteit:*

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd bij dieren.

#### *Mutageniciteit:*

Er zijn geen gegevens bekend over het mutagene potentieel van levothyroxine. Maar tot nu toe zijn er geen verdachte bevindingen gemeld of bewijs geleverd om aan te nemen dat schildklierhormonen nakomelingen kunnen schaden door wijzigingen in het genoom.

#### *Carcinogeniteit:*

Er zijn geen chronische onderzoeken met levothyroxine bij dieren uitgevoerd.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepoederd cellulose  
Croscarmellose natrium (E468)  
Siliciumdioxide  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat (E470b)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/TE/PVDC/aluminium blisters. De blisters hebben als omverpakking een kartonnen doosje. Elk kartonnen doosje bevat 30, 50 of 100 tabletten, gepresenteerd in meerdere blisters van 15 of 25 tabletten per blister, met daarbij een bijsluiter voor patiënten.

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**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.  
14<sup>th</sup> km National Road 1,  
GR-145 64 Kifissia  
Griekenland

**8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

RVG 111902

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 2013

Datum van laatste hernieuwing: 4 september 2018

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 4 april 2020