

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Rupatadine CF 10 mg, tabletten</i>	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupatadine CF 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg rupatadine (als rupatadinefumaraat).

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 38,00 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ronde, licht zalmkleurige tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van allergische rhinitis en urticaria bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen (vanaf 12 jaar)

De aanbevolen dosis is 10 mg (1 tablet) eenmaal daags, met of zonder voedsel.

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rupatadine bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Rupatadine CF 10 mg, tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Voor kinderen van 2 t/m 11 jaar wordt het gebruik van rupatadine 1 mg/ml drank aanbevolen.

Nier- of leverinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties, wordt het gebruik van Rupatadine CF 10 mg, tabletten momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 2

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van rupatadine met grapefruitsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van rupatadine en sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Bij toediening van de combinatie van rupatadine en gematigde CYP3A4-remmers is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Dosisaanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. simvastatine, lovastatine) en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) kan nodig zijn aangezien rupatadine de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

De cardiale veiligheid van rupatadine is onderzocht in een ‘Thorough QT/QTc’ studie. Rupatadine tot 10-maal de therapeutische dosis gaf geen effecten op het ECG en gaf derhalve geen reden tot bezorgdheid over de cardiale veiligheid. Rupatadine moet echter met voorzichtigheid gebruikt worden in patiënten met een bekend verlengd QT interval, patiënten met ongecorrigeerde hypokalemie, patiënten met aanhoudende pro-aritmische condities, zoals klinisch significante bradycardie en acuut myocardiale ischemie.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Rupatadine CF 10 mg tabletten bij oudere patiënten (65 jaar en ouder). Hoewel in het algemeen geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid werden geconstateerd tijdens de klinische studies, kan een hogere gevoeligheid bij sommige oudere personen niet worden uitgesloten, aangezien maar een klein aantal oudere patiënten heeft deelgenomen (zie rubriek 5.2).

Voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij patiënten met nier- of leveraandoeningen, zie rubriek 4.2.

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties met rupatadine 10 mg tabletten is alleen bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) uitgevoerd..

De effecten van andere geneesmiddelen op rupatadine

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteaseremmers, claritromycine, nefazodon) moet worden vermeden en

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Rupatadine CF 10 mg, tabletten</i>	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 3

voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met gematigde CYP3A4-remmers (erytromycine, fluconazol, diltiazem).

Gelijktijdige toediening van rupertadine 20 mg met ketoconazol of erytromycine verhoogt de systemische blootstelling aan rupertadine respectievelijk 10 en 2-3 maal.

Deze modificaties waren niet geassocieerd met een effect op het QT interval of met een toename van de bijwerkingen in vergelijking met het apart toedienen van de geneesmiddelen.

Interacties met grapefruit

Gelijktijdige toediening met grapefruitsap verhoogt de systemische blootstelling van rupertadine 3,5-maal. Grapefruitsap dient niet gelijktijdig gebruikt te worden. Dit gebeurt omdat grapefruit één of meer stoffen bevat die het CYP3A4 remt en de plasmaconcentraties kan verhogen van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit CYP3A4, zoals rupertadine. Bovendien lijkt het erop dat grapefruit de intestinale transportsystemen voor geneesmiddelen zoals het P-glycoproteïne kan beïnvloeden. Grapefruitsap mag niet gelijktijdig worden genomen.

De effecten van rupertadine op andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer rupertadine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die worden gemetaboliseerd, omdat er weinig bekend is over het effect van rupertadine op andere geneesmiddelen.

Interacties met alcohol

Na gebruik van alcohol gaf een dosis van rupertadine 10 mg marginale effecten in sommige psychomotorische functietesten, hoewel deze niet significant verschilden van de effecten veroorzaakt door het gebruik van alleen alcohol. Een dosis van 20 mg versterkte de verstoring veroorzaakt door de inname van alcohol.

Interacties met stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken

Net als bij andere antihistaminica kunnen interacties met stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken niet worden uitgesloten.

Interacties met statines

Asymptomatische creatinine(fosfo)kinase (CK) toenames zijn soms gemeld in klinische studies met rupertadine. Het risico van interacties met statines, waarvan sommige eveneens door het cytochroom P450 CYP3A4 isoenzym worden gemetaboliseerd, is onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rupertadine gelijktijdig wordt toegediend met statines.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van rupertadine bij zwangere vrouwen. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt aangeraden het gebruik van rupertadine tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 4

Rupatadine wordt uitgescheiden in melk van dieren. Het is onbekend of rupertadine in moedermelk wordt uitgescheiden. Er dient een besluit te worden genomen of de borstvoeding gestaakt dient te worden of dat de behandeling met rupertadine gestaakt dan wel niet begonnen wordt. Hierbij dient het belang van de borstvoeding voor het kind afgewogen te worden tegen het belang van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over vruchtbaarheid. Uit dieronderzoeken is een aanzienlijke afname van de vruchtbaarheid gebleken bij blootstellingsniveaus die hoger zijn dan de blootstellingsniveaus waargenomen in mensen bij de maximale therapeutische dosis (zie rubriek 5.3).

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

Rupatadine 10 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Niettemin is waakzaamheid geboden bij het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines totdat de individuele reactie van de patiënt op rupertadine bekend is.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek werden meer dan 2025 patiënten behandeld met rupertadine 10 mg tabletten, waarvan 120 tenminste 1 jaar rupertadine toegediend kregen.

De meest frequente bijwerkingen waargenomen in gecontroleerde klinische studies waren slaperigheid (9,5%), hoofdpijn (6,9%) en vermoeidheid (3,2%).

De meeste bijwerkingen waargenomen in klinische studies waren licht tot matig in ernst en beëindiging van de therapie was in het algemeen niet nodig.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

- *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- *Soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- *Zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

De frequenties van de bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinisch onderzoek bij patiënten die behandeld werden met rupertadine 10 mg tabletten waren als volgt:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: faryngitis, rhinitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verhoogde eetlust

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid

Soms: concentratiestoornis

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 5

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: neusbloeding, droge neus, hoesten, droge keel, faryngolaryngeale pijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

Soms: misselijkheid, hoge abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, abdominale pijn, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag

Zelden: overgevoelighedsreacties* (inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en botaandoeningen

Soms: rugpijn, arthralgie, spierpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak : vermoeidheid, asthenie

Soms: dorst, malaise, koorts, prikkelbaarheid

Onderzoeken

Soms: verhoging van bloed creatine fosfokinase, verhoging van alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, gewichtstoename

Hartaandoeningen

Zelden: tachycardie en hartkloppingen*

* overgevoelighedsreacties, tachycardie en hartkloppingen zijn gemeld in post-marketing ervaring met rupertadine 10 mg tabletten.

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

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend. In een klinische veiligheidsstudie werd een dagelijkse dosis van 100 mg rupertadine gedurende 6 dagen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerking was slaperigheid. Bij een onbedoelde inname van een zeer hoge dosis zal symptomatische behandeling samen met de benodigde ondersteunende maatregelen moeten worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 6

Farmacotherapeutische categorie: overige antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC code: R06A X28

Rupatadine is een tweede generatie antihistamine, lang werkende histamineantagonist met een selectieve perifere H1-receptor-antagonistische activiteit. Sommige metabolieten (desloratadine en zijn gehydroxyleerde metabolieten) behouden antihistaminische activiteit en zouden gedeeltelijk kunnen bijdragen aan de algemene werkzaamheid van het geneesmiddel.

In vitro studies met rupatadine bij hoge concentraties hebben remming van de degranulatie van mestcellen, opgewekt door immunologische en niet-immunologische stimuli, evenals het vrijkomen van cytokines, in het bijzonder TNF_{α} in menselijke mestcellen and monocyten aangetoond. Verder blokkeert het, volgens in vitro en in vivo studies, de receptoren van de bloedplaatjes-activerende-factor (PAF). De klinische relevantie van deze geobserveerde experimentele data moet nog bevestigd worden.

Klinisch onderzoek met vrijwilligers (n=375) en patiënten (n=2650) met allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, toonden geen significante effecten op het electrocardiogram wanneer rupatadine toegediend werd in doseringen tussen 2 mg en 100 mg.

Chronische idiopathische urticaria is bestudeerd als een klinisch model voor het ziektebeeld urticaria, aangezien de onderliggende pathofysiologie gelijksoortig is, ongeacht de etiologie, en omdat chronische patiënten makkelijker prospectief gerecruteerd kunnen worden. Aangezien histamine afgifte een causale factor is bij alle vormen van urticaria, wordt verwacht dat rupatadine effectief is bij het bieden van symptomatische verlichting bij andere vormen van urticaria dan alleen chronische idiopathische urticaria, zoals aanbevolen in klinische richtlijnen.

In placebo-gecontroleerde studies in patiënten met chronisch idiopathische urticaria was rupatadine effectief in het verlagen van de gemiddelde pruritus score in vergelijking met de uitgangswaarde gedurende de 4 weken behandelperiode (wijziging vs uitgangswaarde: rupatadine 57,5%, placebo 44,9%) en het verminderen van het gemiddelde aantal urticae (54,3% vs 39,7%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Rupatadine wordt na orale toediening snel opgenomen, met een t_{max} van ongeveer 0,75 uur na inname. De gemiddelde C_{max} was 2,6 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 10 mg en 4,6 ng/ml na een eenmalige dosis van 20 mg. De farmacokinetiek van rupatadine was lineair bij een dosis tussen 10 en 20 mg na enkelvoudige en herhaalde doses. Na een dosis van 10 mg per dag gedurende 7 dagen was de gemiddelde C_{max} 3,8 ng/ml. De plasmaconcentratie volgde een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 5,9 uur. De plasma-eiwitbinding van rupatadine bedroeg 98,5-99%. Omdat rupatadine nooit intraveneus bij mensen is toegediend, zijn geen data beschikbaar over de absolute biologische beschikbaarheid.

Effect van het innemen van voedsel

Het innemen van voedsel verhoogt de systemische blootstelling (AUC) aan rupatadine met ongeveer 23%. De blootstelling aan één van de actieve metabolieten en aan de voornaamste inactieve metaboliet was

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 7

praktisch gelijk (vermindering van respectievelijk ongeveer 5% en 3 %). De tijd die nodig was om de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van rupatadine te bereiken, was verlengd met 1 uur. De inname van voedsel had geen invloed op de maximale plasmaconcentratie (C_{max}). Deze verschillen waren niet klinisch relevant.

Biotransformatie en eliminatie

In een studie naar de uitscheiding bij mensen (40 mg ^{14}C -rupatadine) werd 34,6% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en 60,9% in de feces, verzameld gedurende 7 dagen. Oraal toegediend rupatadine ondergaat een aanzienlijk pre-systemisch metabolisme. De hoeveelheden onveranderde actieve stof in de urine en feces waren niet significant. Dit betekent dat rupatadine vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd. De actieve metabolieten desloratadine en andere gehydroxyleerde derivaten maken grofweg respectievelijk 27% en 48% van de totale systemische blootstelling aan de actieve stoffen uit. *In vitro* metabolisme studies in menselijke levermicrosomen geven aan dat rupatadine hoofdzakelijk door cytochroom P450 (CYP 3A4) gemetaboliseerd wordt.

Speciale patiëntengroepen

In een studie met gezonde vrijwilligers waarin de resultaten bij jong volwassenen en oudere patiënten vergeleken werden, waren de AUC en C_{max} waarden voor rupatadine bij ouderen hoger dan bij jong volwassenen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van het first-pass levermetabolisme bij ouderen. Deze verschillen werden niet waargenomen in de geanalyseerde metabolieten. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij oudere en jonge vrijwilligers bedroeg respectievelijk 8,7 uur en 5,9 uur. Aangezien deze resultaten voor rupatadine en de metabolieten niet klinisch significant waren, werd geconcludeerd dat geen aanpassing nodig is wanneer een dosis van 10 mg aan ouderen wordt toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Meer dan 100 maal de aanbevolen klinische dosis (10 mg) van rupatadine gaf geen verlenging van het QTc of QRS interval, noch werd arrhythmia veroorzaakt in verschillende diersoorten zoals ratten, cavia's en honden. Rupatadine en één van zijn voornaamste actieve metabolieten in mensen, 3-hydroxydesloratadine, had geen effect op de cardiale actiepotentiaal in geïsoleerde honden Purkinje vezels bij een concentratie ten minste 2000 maal groter dan de C_{max} bereikt na toediening van een 10 mg dosis bij mensen. In een studie naar de effecten op gekloond menselijk HERG kanaal, remde rupatadine dat kanaal bij een concentratie 1685 maal hoger dan de C_{max} bereikt na toediening van een 10 mg dosis. Desloratadine, de metaboliet met de hoogste activiteit, had geen effect bij een concentratie van 10 micromolair. Studies in ratten naar de weefselverdeling van radioactief rupatadine toonden aan dat rupatadine niet accumuleert in hartweefsel.

In ratten werd een significante afname in mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij een hoge dosis van 120 mg/kg/dag gezien, waarbij een C_{max} bereikt werd die 268 maal hoger was dan die gemeten wordt in mensen na toediening van een therapeutische dosis (10 mg/dag). Foetale toxiciteit (groeivertraging,

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 8

incomplete ossificatie, minder belangrijke skelet bevindingen) werd gerapporteerd in ratten bij doseringen die toxisch waren voor de moeder (25 en 120 mg/kg/dag). In konijnen werd geen bewijs voor ontwikkelingstoxiciteit gezien bij doseringen tot 100 mg/kg. De ontwikkelings-No- Adverse-Effect-Levels werden vastgesteld op 5 mg/kg/dag in ratten en 100 mg/kg/dag in konijnen, resulterend in een C_{max} 45 en 116 maal hoger, respectievelijk, dan de waarden gemeten in mensen bij de therapeutische dosis (10 mg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose PH-102
Gepregelatineerd zetmeel
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.
Verpakkingen met 20, 30, 50 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Rupatadine CF 10 mg, tabletten	DE/H/5309/001 RVG 117723	
rupatadine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 9

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 117723

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2016
Datum van laatste verlenging: 17 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 7 december 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-11	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------