

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Grinterol 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, harde.

Witte harde capsule van gelatine in maat 0, ongeveer 21,7 mm x 7,64 mm. De inhoud – wit of gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Het oplossen van cholesterolgalstenen bij patiënten:
 - die één of meer röntgendoorschijnende (röntgennegatieve) galstenen hebben, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas;
 - die een chirurgische ingreep weigeren of bij wie een chirurgisch ingreep niet is geïndiceerd;
 - bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal, verkregen door duodenumsondage;
 - als aanvullende medicatie voor en na een galsteenvergruizing (lithotripsie).
- Voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC, ook wel bekend als primaire biliaire cirrose).

Pediatrische patiënten

Hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oplossen van galstenen (al dan niet in combinatie met lithotripsie)

De aanbevolen dagelijkse dosering is 8-10 mg ursodeoxycholzuur/kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 2-4 capsules, in te nemen tijdens de maaltijd en wel als volgt:

- bij een dagelijkse dosering van 2 capsules: beide capsules met het avondmaal;
- bij een dagelijkse dosering van 3 capsules: 1 's ochtends en 2 's avonds;
- bij een dagelijkse dosering van 4 capsules: 2 's ochtends en 2 's avonds.

OF

neem een dagelijkse dosis van 2-4 capsules in de avond voor het slapen gaan.

De duur van het oplossingsproces met dit geneesmiddel bedraagt 6 maanden tot 2 jaar, afhankelijk van de initiële grootte van de stenen. Voor een goede beoordeling van het resultaat van de therapie is het nodig bij aanvang van de behandeling de grootte van de bestaande stenen nauwkeurig vast te stellen en deze verder geregeld, bijvoorbeeld elke 3 à 4 maanden, door middel van nieuwe röntgenopnamen en/of echografische opnamen te controleren.

Bij patiënten bij wie na een half jaar behandeling met de aangegeven dosering de stenen niet in grootte zijn afgenomen, verdient het aanbeveling de lithogene index in de gal te bepalen d.m.v. een duodenumsondage. Wanneer de gal een index van > 1,0 heeft, is het onwaarschijnlijk dat een gunstig resultaat kan worden verkregen en is het beter een andere vorm van behandeling voor de galstenen te overwegen. De behandeling moet worden voortgezet gedurende 3 tot 4 maanden nadat d.m.v. een echografische controle is vastgesteld dat de galstenen volledig zijn opgelost.

Onderbreking van de behandeling

Een onderbreking van de behandelingen gedurende 3 tot 4 weken heeft een terugkeer tot oververzadiging van de gal tot gevolg en verlengt de totale duur van de therapie. Een onderbreking van de behandeling na oplossen van de galstenen kan gevolgd worden door een recidief.

Behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC).

Stadium I-III

De dagelijkse dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 12-16 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht (3-7 capsules).

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling dienen de capsules in doses verdeeld over de dag te worden ingenomen. Wanneer de leverfunctie verbetert kan de totale dagelijkse dosis eenmaal daags 's avonds worden ingenomen.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Aantal capsules			
		Eerste 3 maanden			Vervolgens
		's Morgens	's Middags	's Avonds	's Avonds (eenmaal daags)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Meer dan 110		2	2	3	7

Stadium IV

In combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 µg/l; geconjugeerd), dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I-III) te worden gegeven (6-8 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met ongeveer 2-3 capsules).

Hierna dient gedurende enige weken de leverfunctie goed te worden gecontroleerd (eenmaal per 2 weken gedurende 6 weken). Indien er geen verslechtering van de leverfunctie (AF, ALAT, ASAT, γ-GT, bilirubine) en ook geen toename van de jeuk optreedt, dan kan de dosering verder opgehoogd worden naar het gebruikelijke niveau. Overigens dient dan opnieuw de leverfunctie goed te worden gecontroleerd gedurende enige weken. Vindt dan weer geen verslechtering van de leverfunctie plaats, dan kan de patiënt langdurig op de normale dosering worden gehouden.

Aan patiënten met primaire biliare cholangitis (stadium IV) zonder verhoogd serumbilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I-III) te geven.

Overigens geldt ook hier dat nauwgezette controle van de leverfunctie, zoals boven beschreven, dient te gebeuren: de behandeling van PBC zal regelmatig moeten worden beoordeeld aan de hand van de leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen. Het gebruik van dit geneesmiddel bij PBC is niet aan een tijdslimiet gebonden.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 18 jaar:

20 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met 2 tot 3 doses verdeeld over de dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 30 mg/kg.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Grinterol 250 mg harde capsules		
		's Ochtends	's Middags	's Avonds
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules dienen met een ruime hoeveelheid vocht in hun geheel te worden ingenomen. Het geneesmiddel moet op vaste tijden worden gebruikt. Voor patiënten die minder dan 47 kg wegen of patiënten die Grinterol niet kunnen doorslikken, zijn er andere formuleringen met ursodeoxycholzuur beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Acute ontsteking van de galblaas of de galwegen;
- Volledige occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus);
- Veelvuldig optredende galkoliek;
- Radiopake verkalkte galstenen;
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.

Pediatrische patiënten:

- Mislukte porto-enterostomie of afwezigheid van herstelde normale galafvoer bij kinderen met galwegatresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur dient onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), AF en γ -GT door de arts te worden gecontroleerd, en daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor PBC, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde PBC.

Bij het gebruik voor het oplossen van galstenen:

Om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen, en om tijdig eventuele verkalking van de stenen te kunnen vaststellen, moet de galblaas, afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie) met totaalbeeld en occlusies in staande en liggende (rug) houding (echografische controle).

Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van galkoliek, moet de behandeling met dit middel worden gestaakt.

Vrouwelijke patiënten die dit product gebruiken voor het oplossen van galstenen, dienen een effectief non-hormonale vorm van anticonceptie te gebruiken, aangezien hormonale anticonceptiva de vorming van galstenen kunnen bevorderen (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC

In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

Bij patiënten met PBC kunnen de klinische symptomen in zeldzame gevallen in het begin van de behandeling verergeren, jeuk kan bijv. toenemen. In dat geval kan de dosering van het geneesmiddel worden verlaagd tot één capsule van 250 mg capsule per dag en vervolgens geleidelijk worden verhoogd tot de aanbevolen dosis, zoals beschreven in rubriek 4.2.

Indien diarree optreedt moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met colestyramine, colestipol of een antacidum op basis van aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide), omdat deze stoffen Grinterol in de darm binden en daardoor de absorptie en de werkzaamheid verminderen. Indien het gebruik van een dergelijk geneesmiddel nodig is, moet het ten minste 2 uur voor of na Grinterol worden toegediend.

Dit geneesmiddel kan de absorptie van ciclosporine uit de darm beïnvloeden. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld moet de bloedspiegel daarvan worden gecontroleerd en de dosering ciclosporine zo nodig worden aangepast.

Vanwege het effect van ursodeoxycholzuur op de uitscheiding van galzuren is er een theoretische mogelijkheid dat de absorptie van andere lipofiele stoffen kan worden beïnvloed.

In geïsoleerde gevallen kan Grinterol de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie met gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in een lichte verhoging van de plasmaspiegel van rosuvastatine. De klinische relevantie van deze interactie, ook wat betreft andere statinen, is niet bekend.

Ursodeoxycholzuur verlaagt de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van de calciumantagonist nitrendipine. Zorgvuldige monitoring van het resultaat van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en Grinterol wordt aanbevolen. Het kan nodig zijn om de dosering van nitrendipine te verhogen. Ook is een interactie met dapson gemeld, met vermindering van het therapeutisch effect ervan. Deze waarnemingen, samen met *in-vitro*-gegevens, zouden een aanwijzing kunnen vormen dat Grinterol cytochroom-P450-3A-enzymen kan induceren. Inductie is echter niet waargenomen in een goed ontworpen interactiestudie met budesonide, dat een bekend cytochroom-P450-3A-substraat is.

Oestrogenen en bloedcholesterolverlagende middelen zoals clofibrat verhogen hepatische cholesterolsecretie en kunnen daardoor biliaire lithiasis stimuleren; dit effect is tegengesteld aan het gebruik van dit geneesmiddel voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Grinterol bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Daarom mag Grinterol niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Vrouwen die zwanger kunnen worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met Grinterol worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve non-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptie de vorming van galstenen kan doen toenemen (zie rubriek 4.4).

Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijke zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding gaven, was de hoeveelheid Grinterol in de moedermelk erg laag en zijn er geen bijwerkingen te verwachten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek duidt niet op enig effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens na behandeling met dit geneesmiddel.

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

Grinterol 250 mg, harde capsules, heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: kleverige ontlasting of diarree.

Zelden: tijdens de behandeling van PBC is ernstige pijn in de rechter bovenbuik voorgekomen.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zeldzaam: verkalking van galstenen, decompensatie van levercirrose (tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC), die gedeeltelijk verdween na het staken van de behandeling.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zeldzaam: urticaria.

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

In geval van overdosering kan diarree optreden. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosering onwaarschijnlijk omdat de absorptie van dit geneesmiddel afneemt met toename van de dosering en er daardoor meer in de feces wordt uitgescheiden.

Er zijn geen specifieke maatregelen nodig en de gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met herstel van de vocht- en elektrolytenbalans.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Langdurige behandeling met hoge doseringen van dit geneesmiddel (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (niet-geïndiceerd gebruik) ging gepaard met een toename van ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: galtherapie, galzuren en derivaten, ATC-code: A05AA02

Galzuren behoren tot de belangrijkste componenten van gal en spelen een rol bij het stimuleren van de galproductie. Galzuren zijn ook belangrijk om cholesterol in de gal in oplossing te houden. Bij de gezonde mens is de verhouding tussen de concentratie cholesterol en galzuren in de gal zodanig dat het cholesterol in oplossing blijft gedurende het grootste deel van de dag. Zo kunnen zich geen galstenen vormen (de gal is niet-lithogeen). Bij patiënten met cholesterolstenen in de galblaas is deze verhouding gewijzigd en is de gal overgesatureerd met cholesterol (de gal is lithogeen). Dit kan na enige tijd een precipitatie van cholesterolkristallen en de vorming van galstenen veroorzaken. Dit geneesmiddel kan lithogene gal in niet-lithogene gal omzetten en geleidelijk ook de cholesterolgalstenen tot oplossing brengen.

Onderzoeken naar het effect van dit geneesmiddel op de cholestase bij patiënten met gestoorde galafvoer en op de klinische verschijnselen bij patiënten met biliaire cirrose en cystische fibrose hebben aangetoond dat de cholestatische symptomen in het bloed (te meten aan de verhoogde waarde van de alkalische fosfatase (AF), γ -GT en bilirubine) en de jeuk snel afnamen, terwijl ook bij de meeste patiënten de moeheid verminderde.

Pediatrische patiënten Cystische fibrose

Uit klinische meldingen is langdurige ervaring tot 10 jaar en langer beschikbaar voor behandeling met dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten met lever- en galaandoeningen als gevolg van cystische fibrose (CFAHD). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met dit geneesmiddel de galbuisproliferatie kan verminderen, de voortgang van histologische schade kan remmen en zelfs hepatobiliaire veranderingen kan omkeren als het in een vroeg stadium van CFAHD wordt toegediend. De behandeling met dit geneesmiddel moet zo snel mogelijk worden opgestart zodra de diagnose van CFAHD is gesteld om de werkzaamheid van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 60-80% van oraal toegediend ursodeoxycholzuur wordt na orale toediening snel geresorbeerd in het jejunum en bovenste gedeelte van het ileum door passieve diffusie en in het eindgedeelte van het ileum door actief transport.

Distributie

Na resorptie wordt ursodeoxycholzuur opgenomen in de lever (er is een aanzienlijk "first-pass-effect"), waar het wordt geconjugeerd met glycine of taurine en vervolgens uitgescheiden in de galwegen. Slechts een klein gedeelte van ursodeoxycholzuur wordt in de systemische circulatie aangetroffen en dit wordt renaal uitgescheiden.

Na herhaalde dosering bereikt de ursodeoxycholzuurconcentratie in de gal een "steady state" na ongeveer 3 weken: de totale concentratie van ursodeoxycholzuur wordt echter nooit hoger dan ongeveer 60% van de totale galzuurconcentratie in de gal, zelfs bij hoge doseringen.

Biotransformatie en eliminatie

Met uitzondering van conjugatie wordt ursodeoxycholzuur niet gemetaboliseerd. Echter, een klein gedeelte van oraal toegediend ursodeoxycholzuur ondergaat bacteriële omzetting tot 7-keto-lithocholzuur of lithocholzuur na elke enterohepatische circulatie, terwijl ook bacteriële deconjugatie in het duodenum plaatsvindt.

Ursodeoxycholzuur, 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur zijn relatief slecht in water oplosbaar, zodat een groot gedeelte hiervan via de gal in de feces wordt uitgescheiden. Geresorbeerd ursodeoxycholzuur wordt weer geconjugeerd door de lever; 80% van het lithocholzuur dat in het duodenum wordt gevormd wordt in de feces uitgescheiden, maar de overige 20% hiervan wordt na resorptie door de lever gesulfateerd tot onoplosbare lithocholylconjugaten, die weer via de gal en de feces worden uitgescheiden. Geresorbeerd 7-keto-lithocholzuur wordt in de lever gereduceerd tot chenodeoxycholzuur.

Lithocholzuur kan cholestatische leverschade veroorzaken, wanneer de lever niet in staat is om lithocholzuur te sulfateren. Hoewel een verminderde capaciteit om lithocholzuur in de lever te sulfateren in sommige patiënten is aangetroffen, zijn er voorlopig geen klinische aanwijzingen dat cholestatische leverschade in verband kan worden gebracht met therapie met ursodeoxycholzuur.

Nadat therapie met ursodeoxycholzuur is gestopt, daalt de concentratie van ursodeoxycholzuur in de gal na 1 week snel tot 5 - 10% van de concentratie bij "steady state".

De biologische halfwaardetijd van ursodeoxycholzuur bedraagt ongeveer 3,5 tot 5,8 dagen.

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, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

Acute toxiciteit

Studies naar acute toxiciteit bij dieren lieten geen toxisch effect zien.

Chronische toxiciteit

Subchronische toxiciteitsstudies bij apen lieten hepatotoxische effecten zien in de groepen die met hogere doseringen werden behandeld. Deze effecten betroffen zowel functionele veranderingen (zoals veranderingen in leverenzymen) als morfologische veranderingen, zoals proliferatie van de galwegen, portale inflammatoire foci en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn zeer waarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metabooliet van ursodeoxycholzuur, dat bij apen (in tegenstelling tot bij de mens) niet wordt afgebroken. Klinische ervaring bevestigt dat de beschreven hepatotoxische effecten kennelijk niet relevant zijn voor de mens.

Carcinogenese en mutageen potentieel

Langetermijnstudies bij muizen en ratten leverden geen bewijs voor een kankerverwekkend potentieel bij het gebruik van ursodeoxycholzuur. Genetische toxicologische in-vitro- en in-vivotesten met ursodeoxycholzuur waren negatief.

Reproductieve toxiciteit

In studies met ratten kwamen misvormingen aan de staart voor bij een hoge dosering van 2000 mg/kg ursodeoxycholzuur. Bij konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, alhoewel er embryotoxische effecten waargenomen werden vanaf een dosering van 100 mg/kg lichaamsgewicht. Dit geneesmiddel had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten en had geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Siliciumdioxide (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470B)

Harde gelatinecapsule:

Samenstelling huls en dop

Titaandioxide (E 171)
Gelatine (E 441)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in PVC/aluminium-blisterverpakking

10 capsules per blisterverpakking. Elke doos bevat 5, 6 of 10 blisterverpakkingen (50, 60 of 100 capsules).

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

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

RVG 118788

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 2017

Datum van laatste verlenging: 21 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 19 augustus 2021