

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imigran 6 s.c. oplossing voor injectie voor subcutaan gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imigran 6 s.c. injectie bevat sumatriptansuccinaat, overeenkomend met 12 mg sumatriptan per ml (6 mg per 0,5 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor subcutaan gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imigran 6 s.c. injectie is bestemd voor de acute behandeling van migraine-aanvallen, met en zonder aura.

Imigran 6 s.c. injectie is bestemd voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn.

Imigran 6 s.c. injectie is niet bestemd voor de profylactische behandeling van migraine en clusterhoofdpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Imigran 6 s.c. injectie dient niet profylactisch te worden toegepast. De aanbevolen dosering mag niet worden overschreden.

Imigran 6 s.c. is bestemd als monotherapie voor de acute behandeling van een migraine-aanval en moet niet tegelijkertijd met ergotamine bevattende preparaten (inclusief methysergide) worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Bij voorkeur moet Imigran 6 s.c. zo snel mogelijk na het begin van de migrainehoofdpijn of gerelateerde symptomen als misselijkheid, overgeven of fotofobie worden toegediend. De effectiviteit van sumatriptan wordt niet beïnvloed door het stadium waarin de aanval zich bevindt.

De effectiviteit van sumatriptan is bij de start van de behandeling onafhankelijk van de duur van de aanval. Toediening tijdens migraine met aura, nog voordat andere symptomen opkomen, kunnen mogelijk het ontstaan van hoofdpijn niet voorkomen.

Dosering

Volwassenen (18 jaar en ouder)

Migraine: de aanbevolen dosering voor volwassenen is één 6 mg s.c. injectie bij een migraine-aanval. Indien de patiënt niet reageert op de eerste dosis Imigran 6 s.c., heeft het geen zin tijdens dezelfde aanval nog een tweede dosis te gebruiken. Bij een volgende aanval kan weer Imigran 6 s.c. worden gebruikt.

Als de patiënt wel heeft gereageerd op de eerste dosis Imigran 6 s.c., maar de symptomen later terugkeren, kan wel een tweede injectie worden toegediend in de erop volgende 24 uur. Tussen het toedienen van de eerste en tweede injectie moet ten minste 1 uur worden gewacht.

In het totaal mogen in 24 uur niet meer dan 2 subcutane injecties van 6 mg worden toegediend.

Clusterhoofdpijn: de aanbevolen dosering voor volwassenen is één subcutane injectie voor iedere aanval van clusterhoofdpijn. Tussen het toedienen van de eerste en tweede injectie moet ten minste 1 uur worden gewacht. De maximale dosering in 24 uur is 2 injecties s.c. van 6 mg.

Paediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

Sumatriptan injectie wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten aangezien sumatriptan injectie niet is onderzocht bij deze leeftijdscategorieën.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er is beperkte ervaring met het gebruik van sumatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar. De farmacokinetiek bij ouderen is nog onvoldoende onderzocht. Daarom wordt, totdat meer gegevens beschikbaar zijn, het gebruik van sumatriptan bij oudere patiënten niet aangeraden.

Wijze van toediening

Imigran 6 s.c. injectie moet met behulp van een auto-injector subcutaan worden toegediend, bij voorkeur in de bovenarm of het bovenbeen. Patiënten worden geadviseerd de instructies voor de sumatriptan auto-injector in de bijsluiters strikt te volgen, met name het veilig verwijderen van injectiespuiten en naalden. Teneinde onjuist gebruik van de gebruikte injectiespuiten te voorkomen, dienen deze na gebruik te worden teruggedaan in de bewaarcassette en te worden afgegeven in de apotheek.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Sumatriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of aan patiënten met ischemische hartaandoeningen, coronaire vaatspasmen (Prinzmetal angina), perifere vaataandoeningen, symptomen of tekenen die duiden op ischemische hartaandoeningen.

Sumatriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met een doorgemaakt “cerebrovasculair accident” (CVA) of “transient ischemic attack” (TIA).

Sumatriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Het gebruik van sumatriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige hypertensie en milde ongecontroleerde hypertensie.

Het gelijktijdig toedienen van preparaten die ergotamine of ergotaminederivaten bevatten (waaronder ook methysergide) of elk andere triptan/5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁) receptoragonist is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruiken van monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) en sumatriptan is gecontra-indiceerd.

Imigran 6 s.c. dient niet te worden gebruikt binnen twee weken na het stoppen van een therapie met monoamine-oxidaseremmers.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Imigran 6 s.c. moet alleen worden voorgeschreven als de diagnose 'migraine' of 'clusterhoofdpijn' duidelijk kan worden gesteld. Imigran 6 s.c. injectie dient niet intraveneus te worden toegediend. Sumatriptan is niet geïndiceerd voor de behandeling van basilaire, hemiplegische of oftalmoplegische migraine.

Latexallergie - De beschermkap van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latex dat in contact kan komen met de naald en daardoor mogelijk allergische reacties kan veroorzaken tijdens toediening bij personen die overgevoelig zijn voor latex.

Voor behandeling met sumatriptan moet goed worden opgelet dat mogelijk ernstige neurologische aandoeningen (bijvoorbeeld CVA, TIA) eerst worden uitgesloten, als de patient atypische symptomen heeft of als de patient geen goede diagnose voor sumatriptan-gebruik heeft gekregen.

Het gebruik van sumatriptan kan worden gevolgd door symptomen van voorbijgaande aard, waaronder pijn op de borst en een beklemd gevoel (zie ook rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen intens zijn en zich uitstrekken tot de keel. Indien symptomen optreden die duiden op ischemische hartaandoeningen, mag geen sumatriptan meer gegeven worden en dient de patiënt op de juiste wijze te worden geëvalueerd.

Sumatriptan moet niet worden voorgeschreven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen, inclusief zware rokers of mensen die nicotine-substitutie therapie gebruiken, zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht moet worden gegeven aan postmenopausale vrouwen en mannen boven de veertig met deze risicofactoren. Echter, niet iedere patiënt met hartlijden hoeft door voorafgaand onderzoek geïdentificeerd te worden. In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale complicaties opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.8).

Sumatriptan moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een lichte hypertensie die onder controle is, aangezien er tijdelijke toenames in de bloeddruk en de perifere vasculaire resistentie zijn waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.3).

Zelden is serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) en sumatriptan beschreven in postmarketing meldingen. Het serotoninesyndroom is gerapporteerd na gelijktijdige behandeling met triptanen en serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's).

Indien gelijktijdige toediening van sumatriptan met SSRI's/SNRI's klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt op de daartoe geëigende manier te observeren (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten, die lijden aan een aandoening die invloed heeft op absorptie, metabolisme of de excretie van geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh graad A of B, zie rubriek 5.2) of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Sumatriptan dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met een geschiedenis van convulsies of andere risicofactoren die de convulsiedrempel verlagen, omdat convulsies geassocieerd met sumatriptan zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden kunnen een allergische reactie vertonen na gebruik van sumatriptan. De reacties kunnen variëren van overgevoeligheid van de huid tot anafylaxie. Bewijs van kruisgevoeligheid is beperkt, maar men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van sumatriptan bij deze patiënten.

Bijwerkingen kunnen frequenter optreden bij het gelijktijdig gebruik van triptanen en fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Langdurig gebruik van elk type pijnstillers bij hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 6 mg s.c injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor interacties met propranolol, flunarizine, pizotifeen of alcohol.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de interactie met preparaten die ergotamine of een andere triptan/5-HT₁ receptoragonist bevatten. De verhoogde kans op coronaire vaatspasmen is een theoretische mogelijkheid en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het is niet bekend hoe lang gewacht moet worden tussen het gebruik van sumatriptan en ergotamine bevattende preparaten of een andere triptan/5-HT₁ receptoragonist. Dit hangt mede af van de hoogte van de dosis en de gekozen middelen. De effecten kunnen additief zijn. Geadviseerd wordt om ten minste 24 uur te wachten na het gebruik van preparaten die ergotamine of een andere triptan/5-HT₁ receptoragonist bevatten, alvorens sumatriptan toe te dienen. Omgekeerd wordt aangeraden om ten minste zes uur te wachten na het gebruik van sumatriptan, alvorens een ergotamine bevattend preparaat toe te dienen en om ten minste 24 uur te wachten met toediening van een andere triptan/5-HT₁ receptoragonist.

Er kan een interactie optreden tussen sumatriptan en monoamine-oxidaseremmers en gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Postmarketing zijn er patiënten met serotoninesyndroom gerapporteerd (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van SSRI's en sumatriptan. Serotoninesyndroom is eveneens gerapporteerd na gelijktijdige behandeling met triptanen en SNRI's (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Postmarketing gegevens over het gebruik van sumatriptan tijdens het eerste trimester zijn van meer dan 1.000 vrouwen beschikbaar. Hoewel deze gegevens onvoldoende informatie bevatten om tot definitieve conclusies te komen, wijzen ze niet op een toegenomen risico op congenitale defecten. De ervaring met het gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester is beperkt.

In dierstudies zijn er tot nu toe geen aanwijzingen voor teratogeniteit of schadelijke effecten tijdens de peri- en postnatale ontwikkeling. De embryofetale levensvatbaarheid bij konijnen zou echter kunnen worden beïnvloed (zie rubriek 5.3). Toediening van sumatriptan dient alleen te worden overwogen, als de te verwachten voordelen voor de moeder opwegen tegen het mogelijk risico voor het ongeboren kind.

Borstvoeding

Na subcutane toediening wordt sumatriptan uitgescheiden in de moedermelk. Blootstelling van het kind kan worden geminimaliseerd door borstvoeding binnen 12 uur na toediening van sumatriptan te vermijden, en alle gedurende deze periode afgekolfde melk weg te gooien.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Slaperigheid kan worden veroorzaakt door de migraine-aanval zelf of door de behandeling met sumatriptan. Dit kan de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te besturen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie gegeven. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), 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 niet worden bepaald met beschikbare gegevens). Sommige van de symptomen die zijn gemeld als bijwerking kunnen geassocieerde symptomen van migraine zijn.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoelighedsreacties, variërend van huidovergevoeligheid (zoals urticaria) tot zeldzame gevallen van anafylaxie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, sensibele stoornis met inbegrip van paresthesie en hypo-esthesie

Niet bekend: convulsies, ofschoon er in sommige gevallen sprake was van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of van patiënten met andere gelijktijdig aanwezige condities die predisponeren voor convulsies, zijn er ook meldingen van patiënten bij wie deze predisponerende factoren niet aanwezig zijn; tremor, dystonie, nystagmus, scotoom

Oogaandoeningen

Niet bekend: flikkeringen, diplopie, verminderd gezichtsvermogen; gezichtsverlies, inclusief meldingen van permanente defecten; gezichtsstoornissen kunnen echter ook optreden gedurende een migraine-aanval zelf

Hartaandoeningen

Niet bekend: bradycardie, tachycardie, palpitaties, cardiale aritmieën, voorbijgaande ischemische ECG-veranderingen, coronaire vaatspasmen, angina en myocardinfarct (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Bloedvataandoeningen

Vaak: een voorbijgaande stijging van de bloeddruk kort na toediening van sumatriptan; opvliegers

Niet bekend: hypotensie, fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid en overgeven bij sommige patiënten, maar het is onduidelijk of dit aan sumatriptan of de onderliggende ziekte is gerelateerd

Niet bekend: diarree, ischemische colitis

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: zwaar gevoel (gewoonlijk van voorbijgaande aard, kan intens zijn en elk deel van het lichaam betreffen, inclusief borstkas en keel); myalgie
Niet bekend: arthralgie, stijve nek

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: voorbijgaande pijn op de plaats van injectie; steken/brandend gevoel op plaats van injectie, zwelling, erytheem, blauwe plekken en bloedingen zijn ook gerapporteerd
Vaak: pijn, warmte- of koude- sensaties, beklemdheid of een drukkend gevoel (deze verschijnselen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en kunnen intens zijn en elk deel van het lichaam betreffen, inclusief borstkas en keel); gevoel van zwakte, vermoeidheid (beide verschijnselen zijn meestal mild tot matig van intensiteit en van voorbijgaande aard)

Onderzoeken

Zeer zelden: geringe afwijkingen bij leverfunctietesten zijn incidenteel waargenomen

Psychiatrische aandoeningen:

Niet bekend: angst

Huid en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: hyperhidrose

Opvliegers, parasthesie en warmtesensaties, druk en zwaar gevoel kunnen vaker voorkomen na een injectie met sumatriptan, hoewel directe vergelijkingen niet beschikbaar zijn.

Misselijkheid, overgeven, en vermoeidheid daarentegen lijken minder vaak voor te komen bij subcutane toediening van sumatriptan dan bij 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 enkele gevallen beschreven van overdosering met sumatriptan injectie. Patiënten zijn behandeld met een enkele subcutane dosis van 12 mg sumatriptan zonder dat significante bijwerkingen zijn opgetreden. Er zijn geen andere bijwerkingen opgetreden dan die eerder zijn genoemd bij subcutane doseringen tot aan 16 mg.

Bij enkelvoudige doseringen sumatriptan tot 40 mg nasaal en meer dan 16 mg subcutaan en 400 mg oraal werden geen andere bijwerkingen gevonden, dan die genoemd in de betreffende rubriek. Indien overdosering met sumatriptan optreedt, moet de patiënt gedurende ten minste 10 uur worden geobserveerd en, indien nodig, een ondersteunende standaardbehandeling worden gegeven. Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de plasmaspiegels van sumatriptan is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve 5-HT₁ receptoragonisten

ATC code: N02CC01

Sumatriptan is een selectieve vasculaire 5-hydroxytryptamine-1d (5-HT_{1d}) receptoragonist en heeft geen aangetoonde activiteit ten aanzien van de andere 5HT- (5HT₂-5HT₇) receptoren.

De vasculaire 5HT_{1d}-receptor wordt vooral aangetroffen in de craniële bloedvaten en heeft een vasoconstrictief effect. Bij proefdieren is aangetoond dat sumatriptan selectief een vasoconstrictie van het carotis vaatbed geeft. Dit vaatbed verzorgt de bloedsomloop naar de extracraniële en intracraniële weefsels, zoals de meningen. Er wordt verondersteld dat een verwijding van en oedeemvorming in deze arteriële vaten ten grondslag ligt aan een migraine-aanval bij de mens. Tevens zijn er dierexperimentele aanwijzingen die suggereren dat sumatriptan de activiteit van de nervus trigeminus remt. Beide effecten (craniële vasoconstrictie en remming van de activiteit van de nervus trigeminus) zouden kunnen bijdragen aan de antimigraine werking van sumatriptan in de mens.

Een klinische reactie treedt op 10-15 minuten na een subcutane injectie en ca. 30 minuten na orale toediening.

Sumatriptan blijft werkzaam bij de acute behandeling van migraine-aanvallen die optreden tijdens de menstruatie bij vrouwen, dat wil zeggen in de periode van 3 dagen vóór tot 5 dagen ná het begin van de menstruatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening is de biologische beschikbaarheid van sumatriptan gemiddeld hoog (96%). Ca. 25 minuten na toediening van 6 mg s.c. is de maximale plasmaconcentratie gemiddeld 72 ng/ml.

De eiwitbinding is laag (14-21%) en het gemiddelde distributievolume is 170 liter. De eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 2 uur. De totale plasmaklaring is gemiddeld 1.160 ml/min en de gemiddelde renale klaring is ca. 260 ml/min.

De niet-renale klaring bedraagt ongeveer 80% van de totale klaring, hetgeen erop duidt dat sumatriptan primair metabool wordt geklaard door middel van oxidatief metabolisme via monoamine-oxidase A. De belangrijkste metaboliet, het indolazijnzuur analogon van sumatriptan, wordt uitgescheiden in de urine als het zuur of als glucuronideconjugaat. Deze metaboliet heeft geen bekende 5HT₁- of 5HT₂-activiteit. Minder frequent voorkomende metabolieten zijn niet geïdentificeerd.

Speciale patiëntenpopulaties:

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

De kinetiek bij ouderen is onvoldoende onderzocht om een uitspraak te kunnen doen over mogelijke verschillen in de kinetiek tussen oudere en jonge vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van sumatriptan na orale toediening (50 mg) en na subcutane toediening (6 mg), is bestudeerd bij 8 patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie.

De patiënten waren gematcht met 8 gezonde vrijwilligers op sekse, leeftijd en gewicht.

Na een orale dosering is de blootstelling aan sumatriptan in plasma (AUC en C_{max}) bijna verdubbeld (toename ongeveer 80%) bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met de controlegroep met een normale leverfunctie.

Na subcutane toediening was er geen verschil tussen de patiënten met leverinsufficiëntie en de gezonde vrijwilligers. Dit geeft aan dat milde tot matige leverinsufficiëntie de pre-systemische klaring reduceert en de biologische beschikbaarheid en blootstelling aan sumatriptan verhoogt, in vergelijking met gezonde personen.

De farmacokinetiek van sumatriptan bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet bestudeerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Experimentele studies naar acute en chronische toxiciteit lieten geen tekenen van toxische effecten zien binnen de humane therapeutische doseringsreeks. Bij een vruchtbaarheidsonderzoek bij de rat werd een afname van het succes van inseminatie gezien bij blootstelling aan concentraties die boven de maximale blootstelling in de mens liggen. Bij konijnen werd embryoletaliteit gezien, zonder kenmerkende teratogene effecten.

Sumatriptan was vrij van genotoxische en carcinogene activiteit in *in vitro* systemen en dierstudies.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Penvulling met 0,5 ml oplossing voor injectie.
Standaardverpakking met een auto-injector en 2 penvullingen.
Navulverpakking met 2 penvullingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

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

Imigran 6 s.c. RVG 15009.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 1991

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 april 2020.