

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BETOPTIC S SINGLE DOSE, oogdruppels 2,5 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 2,8 mg/ml betaxololhydrochloride overeenkomend met 2,5 mg/ml betaxolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BETOPTIC S SINGLE DOSE is geïndiceerd voor de verlaging van de intra-oculaire druk bij patiënten met oculaire hypertensie, patiënten met chronische open kamerhoekglaucoom (glaucoma simplex) en bij sommige patiënten met secundair glaucoom.

BETOPTIC S SINGLE DOSE kan ook worden gebruikt bij glaucoompatiënten met een behandelde reactieve aandoening van de luchtwegen, indien een verlaging van de intra-oculaire druk door middel van bètablokkade gewenst is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

BETOPTIC S SINGLE DOSE is ontwikkeld voor patiënten die mogelijk gevoelig zijn voor conserveermiddelen, of als een lokaal preparaat zonder conserveermiddel raadzaam is.

Goed schudden voor gebruik.

De gebruikelijke dosis is tweemaal daags 1 druppel.

De inhoud van één ampul BETOPTIC S SINGLE DOSE is voldoende voor één dosis in beide ogen.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen beperkt worden en neemt de lokale werking toe.

Bij sommige patiënten kan het effect op de verlaging van de intra-oculaire druk enkele weken nodig hebben om zich te stabiliseren. Zoals bij elke nieuwe behandeling is het van belang de patiënten nauwkeurig te volgen.

Als met deze therapie de intra-oculaire druk niet voldoende onder controle gehouden wordt, kan men gelijktijdig andere anti-glaucoommiddelen toedienen.

De werkzaamheid en veiligheid van BETOPTIC S SINGLE DOSE bij kinderen is niet aangetoond. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

BETOPTIC S SINGLE DOSE bevat geen conserveermiddel. Daarom mogen resterende oogdruppels in een geopende ampul niet opnieuw worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, met inbegrip van ernstige astma bronchiale of een voorgeschiedenis van ernstige astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Enkel voor oogheelkundig gebruik. Niet bedoeld voor injectie of oraal gebruik.

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt betaxolol systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component betaxolol, kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet therapie met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen. Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Hartfalen moet voldoende onder controle zijn voordat met een BETOPTIC S SINGLE DOSE therapie begonnen wordt. Bij patiënten met een ernstige hartaandoening in de anamnese moet gelet worden op tekenen van hartfalen en hun hartslag dient gecontroleerd te worden.

Bloedvataandoeningen

Vanwege het potentiële effect van bètablokkers op de bloeddruk en hartslag (zoals hypotensie, bradycardie), dienen zij voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met cerebrovasculaire insufficiëntie, onbehandeld feochromocytoom of metabole acidose, aangezien bètablokkers een negatief effect kunnen hebben op deze aandoeningen. Wanneer tekenen of symptomen optreden, dient alternatieve therapie overwogen te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met milde/matig astma bronchiale, een voorgeschiedenis van mild/matige astma bronchiale of een milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD).

Bij de behandeling van glaucoompatiënten met een ernstig verminderde longfunctie dient voorzichtigheid betracht te worden. Er zijn gevallen bekend van astma-aanvallen en ademnood tijdens behandeling met betaxolol. Alhoewel bij een aantal patiënten herhaalde toediening van betaxolol

oogdruppels geen negatief effect had op de testresultaten van de longfunctie, kan de mogelijkheid van een pulmonale bijwerking bij patiënten die gevoelig zijn voor bètablokkers niet uitgesloten worden.

Hypoglykemie / diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Thyrotoxicose

Patiënten die lijden aan thyrotoxicose of die een thyrotoxicose kunnen ontwikkelen dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met betaxolol, aangezien bètablokkers bepaalde tekenen (zoals tachycardie) en symptomen van hyperthyroidie kunnen maskeren. Bovendien kan plotseling staken van deze geneesmiddelen een plotselinge thyroid uitbarsting teweegbrengen.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers kunnen bij intra-oculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer betaxolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, gevoeliger zijn bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Loslaten van de choroidea

Het loslaten van de choroidea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na glaucoomoperaties.

Anesthesie

Bètablokkers voor intra-oculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt betaxolol krijgt.

Vanwege een verminderd vermogen van het hart om te reageren op sympatische reflex stimuli door bètablokkers moet rekening gehouden worden met een geleidelijke stopzetting van bètablokkers vóór algemene anaesthesie.

Spierzwakte

Er is gerapporteerd dat bètablokkers spierzwakte, overeenkomend met bepaalde symptomen van myasthenie (zoals diplopie, ptosis en algehele zwakte), kunnen verergeren.

Gesloten kamerhoek glaucoom

Bij patiënten met gesloten kamerhoek glaucoom is het eerste doel van de behandeling de kamerhoek te heropenen door pupilconstrictie met een mioticum. BETOPTIC S SINGLE DOSE heeft geen of weinig effect op de pupil. Bij gesloten kamerhoek glaucoom dient het daarom met een mioticum gebruikt te worden om verhoogde intraoculaire druk te verlagen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met betaxolol.
- Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine.
- Daarnaast kan het effect op de intraoculaire druk versterkt worden wanneer het product gegeven wordt aan patiënten die reeds orale bètablokkers gebruiken.
- Gelijktijdige toediening van oftalmische bètablokkers en digitalis kan zorgen voor een toename in de verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd. (Zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Wanneer een bètablokker wordt toegediend aan patiënten die geneesmiddelen krijgen die catecholamine onttrekken, zoals reserpine, wordt nauwlettende controle van de patiënt aanbevolen vanwege een mogelijk additief effect en de mogelijkheid op het ontstaan van hypotensie en/of bradycardie dat kan leiden tot duizeligheid, syncope of posturale hypotensie.
- Bij gelijktijdig gebruik met topische miotica en/of systemisch toegediende carbo-anhydraseremmers kan de verlaging van de intraoculaire druk door BETOPTIC S SINGLE DOSE versterkt zijn.
- In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).
- Betaxolol is een adrenerg blokkerend middel. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig adrenerge psychofarmaca gebruiken.
- Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van een hypoglykemie maskeren (zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Bètablokkers kunnen de respons op adrenaline dat wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen, verlagen. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie.
- Als meer dan een topisch geneesmiddel in de ogen wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten laatst worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van BETOPTIC S SINGLE DOSE op de vruchtbaarheid bij de mens.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van betaxolol bij zwangere vrouwen. Betaxolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als BETOPTIC S SINGLE DOSE echter tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling. Echter, bij therapeutische doseringen betaxolol oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

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

BETOPTIC S SINGLE DOSE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals bij veel oogdruppels kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Wanneer tijdelijk wazig zien optreedt na indruppeling, moet de patiënt wachten tot het zicht weer helder wordt alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

(a) *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

Tijdens klinische studies was de meest voorkomende bijwerking die met het gebruik van betaxolol oogdruppels in verband werd gebracht, tijdelijk oculair ongemak; het kwam voor bij ongeveer 12,0% van de patiënten

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt betaxolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij oftalmische bètablokkers als klasse.

(b) *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: 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 $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen zijn afkomstig van klinische studies en spontane meldingen uit de praktijk.

Stelsel/Orgaan	MedDRA voorkeursterm
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> overgevoeligheid ¹ , systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem ¹ , urticaria ¹ , lokale en gegeneraliseerde rash ¹ , pruritus ¹ , anafylactische reactie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Niet bekend:</i> hypoglykemie ¹
Psychische stoornissen	<i>Zelden:</i> angststoornis <i>Niet bekend:</i> insomnie ¹ , depressie ¹ , nachtmerries ¹ , geheugenverlies ¹
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> hoofdpijn ¹ <i>Zelden:</i> syncope ¹ <i>Niet bekend:</i> duizeligheid ¹ , cerebrovasculair accident ¹ , cerebrale ischemie ¹ , toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis ¹ , paresthesie ¹
Oogaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> oculair ongemak <i>Vaak:</i> wazig zicht ¹ , verhoogde tranenvloed, corpus alienum gevoel in het oog <i>Soms:</i> keratitis punctata, keratitis ¹ , conjunctivitis, blefaritis ¹ , verminderde gezichtscherpte, verminderd gezichtsvermogen, fotofobie, oogpijn, droog oog ¹ , asthenopie, blefarospasme, abnormaal gevoel in het oog, pruritus aan het oog, oogafscheiding, korstvorming op de ooglidrand, oogontsteking, oogirritatie ¹ (bijv. branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), aandoening van de conjunctiva, conjunctivaal oedeem, oculaire hyperemie

Systeem/Orgaanklasse	MedDRA voorkeurstern
	<i>Zelden:</i> cataract, refractieve aandoening, oogaandoening <i>Niet bekend:</i> erytheem van het ooglid ¹ , hypoaesthesia van het oog, ongelijke pupillen, aandoening van de cornea, loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie ¹ (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"), verminderde gevoeligheid van de cornea ¹ , cornea-erosie ¹ , ptosis ¹ , diplopie ¹
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> bradycardie ¹ , tachycardie <i>Niet bekend:</i> atrioventriculair blok ¹ , congestief hartfalen ¹ , aritmie ¹ , pijn op de borst ¹ , hartkloppingen ¹ , oedeem ¹ , hartstilstand ¹ , hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	<i>Zelden:</i> hypotensie ¹ <i>Niet bekend:</i> fenomeen van Raynaud ¹ , koude handen en voeten ¹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i> astma, dyspneu ¹ , respiratoire aandoening, rhinitis <i>Zelden:</i> hoesten ¹ , rhinorrhoe <i>Niet bekend:</i> bronchospasme ¹ (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte)
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> misselijkheid ¹ <i>Zelden:</i> dysgeusie ¹ <i>Niet bekend:</i> glossitis, dyspepsie ¹ , diarree ¹ , droge mond ¹ , abdominale pijn ¹ , braken ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zelden:</i> dermatitis, rash ¹ <i>Niet bekend:</i> toxische epidermale necrolyse, periorbitaal oedeem, alopecia ¹ , psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> myalgie ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Niet bekend:</i> asthenie ¹ , vermoeidheid ¹
Onderzoeken	<i>Niet bekend:</i> hoornvlieskleuring aanwezig
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Zelden:</i> verminderd libido ¹ <i>Niet bekend:</i> seksuele disfunctie ¹

¹ bijwerkingen waargenomen met oftalmische bètablokkers en die mogelijk kunnen voorkomen met BETOPTIC S SINGLE DOSE

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 nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Wanneer een oculaire overdosering zich voordoet, spoel dan het oog/de ogen met water of een zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing). De meest voorkomende tekenen en symptomen van een overdosis na accidenteel inslikken van bètablokkers zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acuut hartfalen. Wanneer overdosering met BETOPTIC S SINGLE DOSE voorkomt, moet de

therapie worden gestaakt en van toepassing zijnde symptomatische en aanvullende therapie worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-glaucoom preparaten en miotica.
ATC-code: S01E D02

Betaxolol is een molecuul dat zowel lipofiele als ook polaire delen bevat. De polaire geprotoneerde ammoniumgroep van betaxolol kan een prikkelijk of brandend gevoel in het oog veroorzaken. In BETOPTIC S SINGLE DOSE wordt de geprotoneerde ammoniumgroep van betaxolol ionogeen gebonden aan de Amberlite hars. Na indruppeling worden de moleculen betaxolol vervangen door de natriumionen in de traanfilm. Door deze vertraagde afgifte, die gedurende enkele minuten plaatsvindt, verbetert de verdraagbaarheid van BETOPTIC S SINGLE DOSE.

Betaxolol is een lipofiele, vrij selectieve bèta-receptorantagonist, die voornamelijk werkt op de bèta-1-adrenerge receptoren. Het heeft geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit en slechts een gering membraanstabiliserend (lokaal anesthetisch) effect.

BETOPTIC S SINGLE DOSE verlaagt de verhoogde of normale intra-oculaire druk. In klinische studies werd aangetoond dat betaxolol slechts een gering effect heeft op pulmonale en cardiovasculaire functies.

Bij langdurige behandelingen wordt bij de meeste patiënten de intra-oculaire druk goed onder controle gehouden. Bij sommige patiënten kan echter tachyfylaxie optreden. Aanvullende therapie is in dat geval gewenst.

Het oogdrukverlagend effect van BETOPTIC S SINGLE DOSE is equivalent aan dat van BETOPTIC 5 mg/ml oogdruppels.

BETOPTIC S SINGLE DOSE veroorzaakt geen miosis of accommodatie-spasmen.

BETOPTIC S SINGLE DOSE bevat geen conserveermiddel en is met name bedoeld voor patiënten die overgevoelig zijn voor benzalkoniumchloride.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aanvang en duur van de werking na toediening in het oog: over het algemeen kan de werking van betaxolol binnen 30 minuten worden waargenomen, terwijl het maximale effect na 2 uur wordt bereikt. Een enkele dosis zorgt voor een daling van de intra-oculaire druk van 12 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op standaard toxicologisch onderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen met oraal toegediend betaxololhydrochloride zijn alleen bij doseringen ver boven de therapeutische oogheelkundige dosering schadelijke effecten waargenomen (vermoedelijk als gevolg van de farmacodynamische effecten van hoge systemische blootstelling).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Amberlite (poly(styreendivinylnbenzeen) sulfonzuur)
Carbomeer 974 P
Mannitol (E421)
Zoutzuur (E507) en/of natriumhydroxide (E524) (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

De individuele ampullen weggooien 14 dagen na eerste opening van een zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BETOPTIC S SINGLE DOSE wordt geleverd in plastic doseereenheden voor eenmalig gebruik met een inhoud van 0,25 ml.
In een foliezakje zitten 5 doseereenheden.

De volgende verpakkingsgrootte is beschikbaar: 50 x 0,25 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Zweden

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

RVG 17110.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 1995.
Datum van laatste verlenging: 18 juli 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 april 2022.