SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propecia 1 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg finasteride.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 110,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Roodbruine, achthoekige, filmomhulde, bolronde tablet met aan één kant een ingeslagen 'P'-logo en aan de andere kant 'Propecia'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propecia is geïndiceerd bij mannen van 18-41 jaar voor de vroege stadia van alopecia androgenetica. Propecia stabiliseert het proces van alopecia androgenetica. De werkzaamheid bij bitemporale recessie en haarverlies in het eindstadium is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
1 tablet (1 mg) per dag met of zonder voedsel.

Er zijn geen aanwijzingen dat een hogere dosis de werkzaamheid verhoogt.

De werkzaamheid en voortzetting van de behandeling dienen continu door de behandelend arts te worden beoordeeld. Over het algemeen moet Propecia 3-6 maanden lang eenmaal daags worden ingenomen voordat aanwijzingen van stabilisatie van het haarverlies verwacht kunnen worden. Voor een aanhoudend gunstig effect wordt continu gebruik aanbevolen. Als de behandeling wordt gestopt, begint het gunstige effect na 6 maanden te verdwijnen en is deze na 9-12 maanden geheel verdwenen.

Wijze van toediening
Verpulverde of gebroken tabletten Propecia mogen niet worden aangeraakt door vrouwen die zwanger zijn of kunnen zijn vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële gevaar voor de mannelijke foetus (zie rubriek 4.6).

Propecia tabletten zijn filmomhuld waardoor contact met de werkzame stof tijdens normale handelingen wordt voorkomen, mits de tabletten niet gebroken of verpulverd worden.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

4.3 Contra-indicaties

Gecontra-indiceerd bij vrouwen: zie rubrieken 4.6 en 5.1.
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten
Propecia dient niet te worden gebruikt door kinderen. Er zijn geen gegevens die de werkzaamheid of veiligheid van finasteride aantonen bij kinderen onder de 18 jaar.

Effecten op het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)
In klinisch onderzoek met Propecia bij mannen van 18 t/m 41 jaar nam de gemiddelde waarde van het prostaat specifiek antigeen (PSA) in het serum van 0,7 ng/ml bij aanvang af tot 0,5 ng/ml in maand 12. Er dient overwogen te worden de waarde van de PSA-test te verdubbelen bij mannen die deze test ondergaan terwijl ze Propecia gebruiken.

Effecten op de vruchtbaarheid
Zie rubriek 4.6.

Leverfunctiestoornis
Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van finasteride is niet onderzocht.

Borstkanker
Bij mannen die sinds de introductie van het product finasteride 1 mg hebben gebruikt, is borstkanker gemeld. Artsen moeten hun patiënten instrueren om alle veranderingen in borstweefsel zoals knobbels, pijn, gynaecomastie of tepelafscheiding direct te melden.

Stemmingswisselingen en depressie
Stemmingswisselingen, waaronder depressieve stemming, depressie en, minder vaak, zelfmoordgedachten zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met 1 mg finasteride. Patiënten moeten worden gecontroleerd op psychische symptomen. Wanneer deze zich voordoen, moet de behandeling met finasteride worden gestaakt en de patiënt worden geadviseerd een arts te raadplegen.
Bij sommige patiënten is seksuele disfunctie gemeld die kan bijdragen aan stemmingswisselingen, waaronder zelfmoordgedachten. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen als ze seksuele disfunctie ervaren. Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen (zie rubriek 4.8).
Een patiëntenkaart die aan het bovenstaande herinnert, wordt meegeleverd bij de verpakking van Propecia.

Lactose-intolerantie
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Finasteride wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-3A4-systeem, maar heeft hier zelf geen effect op. Hoewel het risico dat finasteride de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt klein wordt geacht, is het waarschijnlijk dat remmers en inductoren van cytochroom-P450 3A4 de plasmaconcentratie van finasteride beïnvloeden. Gegeven de vastgestelde veiligheidsmarges is het echter onwaarschijnlijk dat een toename door gelijktijdig gebruik van zulke remmers van klinische betekenis zal zijn.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gezien het risico tijdens de zwangerschap is Propecia gecontra-indiceerd bij vrouwen. Omdat finasteride de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron (DHT) remt, kan Propecia afwijkingen aan de uitwendige geslachtsdelen van de mannelijke foetus veroorzaken als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend (zie rubriek 6.6, Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies).

Borstvoeding
Het is niet bekend of finasteride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen langetermijngegevens over de fertiliteit bij mensen, en er zijn geen specifieke studies bij subfertiele mannen verricht. De mannelijke patiënten die van plan waren vader te worden, werden in eerste instantie uitgesloten van klinisch onderzoek. Hoewel onderzoek bij dieren geen relevante negatieve effecten lieten zien op de vruchtbaarheid, zijn er post-marketing spontane meldingen geweest van onvruchtbaarheid en/of slechte zaadkwaliteit. Bij sommige van deze meldingen hadden patiënten ook andere risicofactoren die bijgedragen kunnen hebben aan de onvruchtbaarheid. Normalisatie of verbetering van de zaadkwaliteit is gemeld na stopzetting van de therapie met finasteride.

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

Propecia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek en/of postmarketing zijn gemeld, zijn in de onderstaande tabel weergegeven.
De frequentie wordt als volgt bepaald:
Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); Zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
De frequentie van bijwerkingen die gemeld zijn bij postmarketing surveillance, kan niet vastgesteld worden omdat dit spontane meldingen betreft.

Immuunsysteemaandoeningen:	*Niet bekend:* Overgevoeligheidsreacties, zoals uitslag, pruritus, urticaria en angio-oedeem (met o.a. zwelling van de lippen, tong, keel en gezicht)
Psychische stoornissen:	*Soms*[*]*:* Verminderd libido *Soms:* Depressie[†]

	Niet bekend: Angst, zelfmoordgedachten
Hartaandoeningen:	*Niet bekend:* Palpitaties
Lever- en galaandoeningen:	*Niet bekend:* Verhoogde leverenzymen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	*Soms**: Erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis (waaronder verminderd volume van het ejaculaat) *Niet bekend:* Pijnlijke en gezwollen borsten, pijn aan de testes, hematospermie, onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.4)

* Incidenties getoond als verschil ten opzichte van placebo in klinisch onderzoek in maand 12.
† Deze bijwerking werd vastgesteld in postmarketing onderzoek, maar in gerandomiseerde gecontroleerde Fase III klinische onderzoeken (Protocol 087, 089 en 092) was er geen verschil in de frequentie tussen finasteride en placebo.

Daarnaast is bij postmarketinggebruik het volgende gemeld: aanhoudende seksuele disfunctie (verminderd libido, erectiele disfunctie en ejaculatiestoornissen) na stopzetting van de behandeling met finasteride; borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelgerelateerde seksuele bijwerkingen kwamen bij de met finasteride behandelde mannen vaker voor dan bij de met placebo behandelde mannen, waarbij de frequenties tijdens de eerste 12 maanden 3,8 % respectievelijk 2,1 % waren. De incidentie van deze effecten nam gedurende de daaropvolgende 4 jaar bij de met finasteride behandelde mannen naar 0,6 % af. Ongeveer 1 % van de mannen in beide behandelingsgroepen stopten gedurende de eerste 12 maanden wegens geneesmiddelgerelateerde seksuele bijwerkingen; daarna nam de incidentie af.

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 klinische studies leidde toediening van eenmalige doses finasteride tot 400 mg en meermalige doses finasteride tot 80 mg/dag gedurende 3 maanden (n=71) niet tot dosis-afhankelijke bijwerkingen.

Er wordt geen specifieke aanbeveling gedaan voor de behandeling van een overdosering met Propecia.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 5α-reductaseremmers ATC-code: D11AX10.

Werkingsmechanisme
Finasteride is een 4-azasteroïd, dat het humane 5α-reductase type 2 (aanwezig in de haarfollikels) remt met een meer dan 100-voudige selectiviteit t.o.v. het humane 5α-reductase type 1, en blokkeert de perifere omzetting van testosteron naar het androgeen dihydrotestosteron (DHT). Bij mannen met haarverlies van het mannelijke type komen geminiaturiseerde haarfollikels en verhoogde concentraties DHT in de kalende hoofdhuid voor. Finasteride remt het proces dat verantwoordelijk is voor de miniaturisering van de haarfollikels in de hoofdhuid, wat ertoe kan leiden dat het proces van haarverlies wordt omgekeerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Studies bij mannen:

De werkzaamheid van Propecia is aangetoond in drie studies bij 1879 mannen tussen 18 en 41 jaar met licht tot matig, maar geen volledig haarverlies op de kruin en haarverlies op het voorste/middelste deel van de hoofdhuid. In deze studies werd de haargroei beoordeeld op grond van 4 verschillende parameters, te weten haartelling, beoordeling van foto's van het hoofd door een panel van deskundige dermatologen, beoordeling door de onderzoeker en beoordeling door de patiënt zelf.

In de twee studies bij mannen met haarverlies aan de vertex werd de behandeling met Propecia 5 jaar voortgezet; in deze periode trad er bij de patiënten een verbetering op in vergelijking met de uitgangswaarde en placebo, beginnend na 3 tot 6 maanden. Hoewel de verbetering van de haargroei in vergelijking met de uitgangswaarde bij de met Propecia behandelde mannen over het algemeen na 2 jaar het sterkst was en daarna geleidelijk afnam (zo was de haartelling in een representatief gebied van 5,1 cm^2 twee jaar na aanvang 88 haren hoger tegen 38 haren 5 jaar na aanvang), werd het haarverlies in de placebogroep progressief erger in vergelijking met de uitgangswaarde (vermindering van 50 haren na 2 jaar en 239 haren na 5 jaar). Dus hoewel de verbetering in vergelijking met de uitgangswaarde bij de met Propecia behandelde mannen na 2 jaar niet verder doorzette, bleef het verschil tussen de behandelingsgroepen gedurende de 5 jaar durende studies wel toenemen. Behandeling met Propecia gedurende 5 jaar leidde tot stabilisering van het haarverlies bij 90 % van de mannen op grond van fotografische beoordeling en bij 93 % op grond van beoordeling door de onderzoeker. Daarnaast werd een toegenomen haargroei waargenomen bij 65 % van de met Propecia behandelde mannen op grond van de haartelling, bij 48 % op grond van de fotografische beoordeling en bij 77 % op grond van beoordeling door de onderzoeker. Daartegenover werd in de placebogroep een geleidelijk haarverlies in de tijd waargenomen bij 100 % van de mannen op basis van de haartelling, bij 75 % op grond van de fotografische beoordeling, en bij 38 % op grond van de beoordeling door de onderzoeker. Daarnaast gaf beoordeling door de patiënt zelf een significante verhoging van de haardichtheid, vermindering van het haarverlies en verbetering van de aanblik van het haar na 5-jarige behandeling met Propecia (zie onderstaande tabel).

Percentage patiënten met verbetering, beoordeeld op grond van elk van de 4 maatstaven

	Jaar 1†		**Jaar 2**††		**Jaar 5**††	
	Propecia	**placebo**	**Propecia**	**placebo**	**Propecia**	**placebo**
Haartelling	*(N=679)* 86	*(N=672)* 42	*(N=433)* 83	*(N=47)* 28	*(N=219)* 65	*(N=15)* 0
Foto's van het hoofd	*(N=720)* 48	*(N=709)* 7	*(N=508)* 66	*(N=55)* 7	*(N=279)* 48	*(N=16)* 6
Beoordeling door de onderzoeker	*(N=748)* 65	*(N=747)* 37	*(N=535)* 80	*(N=60)* 47	*(N=271)* 77	*(N=13)* 15
Beoordeling door de patiënt zelf: tevredenheid met algehele aanblik van het haar	*(N=750)* 39	*(N=747)* 22	*(N=535)* 51	*(N=60)* 25	*(N=284)* 63	*(N=15)* 20

† Randomisatie 1:1 Propecia : placebo

†† Randomisatie 9:1 Propecia : placebo

In een studie gedurende 12 maanden bij mannen met haarverlies op het voorste/middelste deel van de hoofdhuid werden haartellingen verricht in een representatief gebied van 1 cm^2 (ongeveer 1/5 van het oppervlak waarop tellingen werden verricht in de vertex-studies). De haartelling, gecorrigeerd naar een oppervlak van 5,1 cm^2, nam toe met 49 haren (5 %) vergeleken met de uitgangswaarde en met 59 haren (6 %) vergeleken met placebo. Deze studie gaf ook een significante verbetering te zien van de zelfbeoordeling door de patiënt, van de beoordeling door de onderzoeker en van de scores op basis van foto's van het hoofd door een panel deskundige dermatologen.

Twee studies van 12 en 24 weken toonden aan dat een dosis van 5 maal de aanbevolen dosering (finasteride 5 mg/dag) een mediane afname te zien gaf in het volume van het ejaculaat van ongeveer 0,5 ml (-25 %) vergeleken met placebo. Deze afname was reversibel na stoppen van de behandeling. In een 48 weken durende studie leidde finasteride 1 mg/dag tot een mediane afname in het volume van het ejaculaat van 0,3 ml (-11 %) tegen 0,2 ml (-8 %) voor placebo. Er werd geen effect waargenomen op het aantal, de motiliteit en de morfologie van de spermatozoa. Gegevens op langere termijn zijn niet beschikbaar. Het was niet mogelijk klinische studies welke direct een mogelijk negatief effect op de fertiliteit aan het licht kunnen brengen, uit te voeren. Zulke effecten worden echter erg onwaarschijnlijk geacht (zie rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Studies bij vrouwen:
Bij postmenopauzale vrouwen met alopecia androgenetica die 12 maanden lang met finasteride 1 mg werden behandeld, werd geen werkzaamheid aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De orale biologische beschikbaarheid van finasteride is ongeveer 80 % en wordt niet door voedsel beïnvloed. De maximale plasmaconcentraties van finasteride worden ongeveer twee uur na toediening bereikt; na 6 tot 8 uur is de absorptie voltooid.

Distributie
De eiwitbinding is ongeveer 93 %. Het verdelingsvolume is ongeveer 76 liter (44-96 l). Bij *steady-state* na toediening van 1 mg/dag was de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van finasteride 9,2 ng/ml en werd 1 tot 2 uur na toediening bereikt; de AUC (0-24 uur) was 53 ng x uur/ml.

Finasteride is in de cerebrospinale vloeistof (CSF) teruggevonden, maar het middel lijkt zich daar niet preferentieel te concentreren. Er is ook een zeer kleine hoeveelheid finasteride teruggevonden in de zaadvloeistof van personen die finasteride kregen. Uit onderzoek bij resusapen blijkt dat deze hoeveelheid niet geacht wordt een risico voor de groeiende mannelijke foetus in te houden (zie rubrieken 4.6, Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, en 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Biotransformatie
Finasteride wordt vooral via het cytochroom-P450-3A4-systeem gemetaboliseerd, maar heeft hier geen effect op. Na een orale dosis ^{14}C-finasteride bij mensen zijn er twee metabolieten van finasteride geïdentificeerd die slechts een fractie vertegenwoordigen van de remmende werking van finasteride op 5α-reductase.

Eliminatie
Na een orale dosis ^{14}C-finasteride bij mensen werd ongeveer 39 % (32-46 %) van de dosis in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden. Er werd nagenoeg geen onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden en 57 % (51-64 %) van de totale dosis werd met de feces uitgescheiden.

De plasmaklaring is ongeveer 165 ml/min (70-279 ml/min).

De eliminatiesnelheid van finasteride neemt met het toenemen van de leeftijd enigszins af. De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd is ongeveer 5-6 uur (3-14 uur) (bij mannen boven de 70 jaar 8 uur (6-15 uur)). Deze bevindingen zijn klinisch niet van belang, waardoor de dosering bij ouderen niet hoeft te worden verlaagd.

Leverfunctiestoornis
Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van finasteride is niet onderzocht.

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis met een creatinineklaring tussen 9-55 ml/min, waren het oppervlak onder de curve, de maximale plasmaconcentraties, de halfwaardetijd en de eiwitbinding van onveranderd finasteride na een eenmalige dosis ^{14}C-finasteride nagenoeg gelijk aan de waarden bij gezonde vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit/carcinogeniteit:Bij onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn geen gevaren voor de mens aan het licht gekomen.

Verstorend effect op voortplanting, waaronder fertiliteit: De effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling zijn onderzocht bij ratten, konijnen en resusapen. Bij ratten die met 5-5000 maal de klinische dosis werden behandeld, werd een dosis-afhankelijk optreden van hypospadie bij mannelijke foetussen waargenomen. Bij resusapen heeft behandeling met orale doses van 2 mg/kg/dag ook tot afwijkingen aan de uitwendige geslachtsdelen geleid. Na intraveneuze doses tot 800 ng/dag bij resusapen zijn geen effecten op de mannelijke foetussen waargenomen. Dit vertegenwoordigt minstens 750 maal de hoogste geschatte blootstelling van zwangere vrouwen aan finasteride uit de zaadvloeistof van mannen die 1 mg/dag innemen (zie rubriek 5.2). In het onderzoek bij konijnen werden de foetussen niet tijdens de voor de ontwikkeling van de genitaliën kritieke periode aan finasteride blootgesteld.

Bij konijnen werd na behandeling met 80 mg/kg/dag, een dosis waarvan in andere studies is aangetoond dat het een duidelijk gewichtsverlagend effect op de geslachtsklieren heeft, geen invloed op het volume van het ejaculaat, het aantal spermatozoa of de fertiliteit waargenomen. Bij ratten die 6 en 12 weken met 80 mg/kg/dag (ongeveer 500 maal de klinische dosis) werden behandeld, werd geen effect op de fertiliteit waargenomen. Na behandeling van 24-30 weken werd enige vermindering in de fertiliteit en een duidelijke gewichtsafname van de prostaat en de zaadblaasjes waargenomen. Al deze veranderingen bleken binnen 6 weken reversibel. De verminderde fertiliteit bleek het gevolg te zijn van een gestoorde zaadpropvorming, een effect dat voor mensen niet relevant is. De ontwikkeling van de neonati en hun vermogen tot voortplanting op seksueel rijpe leeftijd waren normaal. Na inseminatie van vrouwelijke ratten met spermatozoa uit de epididymis van ratten die 36 weken met 80 mg/kg/dag waren behandeld, werd geen effect waargenomen op de verschillende fertiliteitsparameters.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumdocusaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Talk
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (kleurstof E171)
Geel ijzeroxide (kleurstof E172)
Rood ijzeroxide (kleurstof E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

7 tabletten (1x7; PVC/aluminium blisterverpakking)
28 tabletten (4x7; PVC/aluminium blisterverpakking)
30 tabletten (3x10; PVC/aluminium blisterverpakking)
84 tabletten (12x7; PVC/aluminium blisterverpakking)
98 tabletten (14x7; PVC/aluminium blisterverpakking)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verpulverde of gebroken tabletten Propecia mogen niet worden aangeraakt door vrouwen die zwanger zijn of kunnen zijn vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële gevaar voor de mannelijke foetus (zie rubriek 4.6).
Propecia tabletten zijn omhuld waardoor contact met het werkzame bestanddeel tijdens normale handelingen wordt voorkomen, mits de tabletten niet gebroken of verpulverd zijn.

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

RVG 27397

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2002
Datum van laatste verlenging: 17 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 6 november 2025