

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine Sandoz retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met inscriptie "DL".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie
- Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De tabletten kunnen al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet kauwen, delen of fijnmaken (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

De maximale aanbevolen dosering is 8 mg doxazosine eenmaal per dag.

Essentiële hypertensie

De aanbevolen dosering is 4 mg doxazosine eenmaal per dag. Het kan tot 4 weken duren voordat een optimaal effect bereikt is. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg doxazosine eenmaal per dag.

Doxazosine kan als monotherapie gebruikt worden of in combinatie met andere geneesmiddelen zoals thiazide diuretica, bètablokkers, calciumantagonisten of ACE-remmers.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie

De aanbevolen dosering is 4 mg doxazosine eenmaal per dag. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg doxazosine eenmaal per dag.

Doxazosine kan gebruikt worden bij zowel hypertensieve als normotensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH), omdat veranderingen in de bloeddruk bij normotensieve patiënten niet klinisch significant zijn. Bij hypertensieve patiënten worden beide aandoeningen gelijktijdig behandeld.

Ouderen

Zelfde doseringsaanbevelingen als voor volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Omdat de farmacokinetiek van doxazosine onveranderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie en er geen aanwijzingen zijn dat doxazosine een bestaande nierinsufficiëntie verergert, kan bij deze patiënten de gebruikelijke dosering gebruikt worden (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen kan een verhoogde gevoeligheid niet worden uitgesloten; bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden bij het starten van de behandeling.

Leverinsufficiëntie

Doxazosine moet met bijzondere voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met aangetoonde leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt het gebruik van doxazosine afgeraden, omdat klinische ervaring hier ontbreekt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doxazosine zijn bij kinderen en adolescenten niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere chinazolinen (zoals prazosine, terazosine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Geschiedenis van orthostatische hypotensie
- Benigne prostaathyperplasie en een gelijktijdige congestie van de bovenste urinewegen, chronische urineweginfectie of blaasstenen
- Geschiedenis van gastro-intestinale of oesofagiale obstructie of iedere mate van vernauwing van het gastro-intestinale lumen
- Hypotensie (alleen voor de indicatie benigne prostaathyperplasie)

Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij chronische incontinentie of anurie met of zonder progressieve nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie die aan de patiënt moet worden meegedeeld

De patiënt moet verteld worden dat doxazosine tabletten heel ingeslikt moeten worden. De tabletten mogen niet worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt.

Bij sommige formuleringen met verlengde afgifte wordt de actieve stof omgeven door een niet-absorbeerbare omhulling die ontworpen is om de actieve stof over een langere periode vrij te laten komen. Na passage door het maagdarmkanaal wordt de lege omhulling uitgescheiden. Patiënten moet verteld worden dat er geen reden tot zorg is als zij zo nu en dan iets in de ontlasting zien dat lijkt op een tablet.

Een abnormaal korte passagetijd door het maagdarmkanaal (bijv. na chirurgische resectie) kan leiden tot incomplete absorptie. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk, gezien de lange halfwaardetijd van doxazosine.

Aanvang van de behandeling

In verband met de alfablokkerende eigenschappen van doxazosine kunnen patiënten vooral bij het begin van de behandeling last krijgen van posturale hypotensie, die zich uit in duizeligheid en zwakte of zelden in bewustzijnsverlies (syncope). Daarom is het verstandig medisch handelen om bij het begin van de behandeling de bloeddruk in de gaten te houden, om het potentieel voor posturale effecten te minimaliseren. De patiënt moet gewaarschuwd worden om tijdens het begin van de behandeling situaties te vermijden waarbij duizeligheid of zwakte kan leiden tot verwonding.

Patiënten met acute hartproblemen

Net als bij andere antihypertensiva met een vaatverwijdend effect is het verstandig medisch handelen om voorzichtigheid te adviseren wanneer doxazosine wordt toegediend aan patiënten met de volgende acute hartproblemen:

- Pulmonair oedeem ten gevolge van een aorta- of mitralisstenose
- Hartfalen met een hoog hartminuutvolume
- Rechtszijdig hartfalen door pulmonaire embolie of pericardiale effusie
- Hartfalen van het linker ventrikel met een lage vullingsdruk

Patiënten met verminderde leverfunctie

Net als andere actieve stoffen die volledig door de lever gemetaboliseerd worden, moet doxazosine met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met aangetoonde leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie wordt het gebruik van doxazosine afgeraden, omdat klinische ervaring hier ontbreekt.

Gebruik in combinatie met PDE-5-remmers

Gelijktijdige toediening van doxazosine met fosfodiesterase-5 (PDE-5)-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) moet met voorzichtigheid gebeuren, omdat beide actieve stoffen vaatverwijdende effecten hebben dat bij sommige patiënten kan leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico op het ontwikkelen van posturale hypotensie te verlagen wordt aanbevolen om de behandeling met de PDE-5-remmer pas te beginnen wanneer de patiënt hemodynamisch op de alfablokker gestabiliseerd is. Verder wordt het aangeraden om PDE-5-remmer behandeling te starten met de laagst mogelijke dosering en een tijdsinterval van 6 uur aan te houden voordat er gestart wordt met de inname van doxazosine. Er zijn geen studies uitgevoerd met vertraagde afgifte formuleringen van doxazosine.

Patiënten die een cataractoperatie moeten ondergaan

Tijdens cataractoperaties is bij sommige patiënten die met tamsulosine behandeld werden of waren, het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, een variant van het “small pupil syndrome”) waargenomen. Geïsoleerde meldingen zijn ook ontvangen met andere alfa-1-blokkers; de mogelijkheid van een klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot een toename van complicaties tijdens de cataractoperatie, moet huidig of recent gebruik van alfa-1-blokkers voor de operatie aan de oogchirurg gemeld worden.

Priapisme

Naar aanleiding van postmarketingervaring met alfa1-blokkers, waaronder doxazosine, zijn aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent potentieverlies. Daarom dient de patiënt onmiddellijk contact op te nemen met een arts.

Onderzoek naar prostaatkanker

Prostaatcarcinoom veroorzaakt veel van de symptomen die met BPH geassocieerd worden en de twee aandoeningen kunnen naast elkaar voorkomen. De aanwezigheid van prostaatcarcinoom dient daarom uitgesloten te worden, voordat er begonnen wordt met het gebruik van doxazosine om de BPH symptomen te behandelen.

Natrium

Dit geneesmiddel 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

Gelijktijdig gebruik van PDE-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Er is geen onderzoek verricht naar doxazosineformuleringen met verlengde afgifte.

Het grootste deel (98%) van doxazosine in het plasma wordt gebonden aan eiwit. *In vitro* onderzoek met menselijk plasma wijst erop dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indometacine.

Uit *in vitro* onderzoeken valt af te leiden dat doxazosine een substraat is voor cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4). Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer doxazosine gelijktijdig wordt toegediend met een sterke CYP 3A4-remmer, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine of voriconazol (zie rubriek 5.2).

Doxazosine met directe afgifte is zonder nadelige interacties toegediend in combinatie met thiazide diuretica, furosemide, bètablokkers, non-steroïde anti-inflammatoire middelen, antibiotica, orale bloedsuikerverlagende middelen, uricosurica en anticoagulantia. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar van formele onderzoeken naar geneesmiddelinteracties.

Doxazosine potentieert het bloeddrukverlagende effect van andere alfablokkers en andere antihypertensiva.

In een open-label, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij 22 gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de toediening van een enkelvoudige dosis doxazosine van 1 mg op de eerste dag van een vierdaags regime van cimetidine oraal (tweemaal daags 400 mg) tot een toename van 10% van de gemiddelde AUC van doxazosine; er waren geen statistisch significante veranderingen in gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De toename van 10% van de gemiddelde AUC van doxazosine met cimetidine valt binnen de interpersoonlijke variatie (27%) van de gemiddelde AUC van doxazosine met placebo.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

Omdat er geen afdoende en goed gecontroleerde onderzoeken zijn bij zwangere vrouwen, is de veiligheid van doxazosine tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Daarom mag doxazosine tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico. Hoewel er geen teratogene effecten gezien zijn bij dierstudies, trad bij zeer hoge doses een verminderde overleving van de foetussen op (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er is aangetoond dat de excretie van doxazosine in moedermelk heel laag is (met een relatieve dosis bij de zuigeling van minder dan 1%), gegevens bij de mens zijn echter zeer beperkt. Een risico voor de pasgeborene of de zuigeling kan niet worden uitgesloten en daarom dient doxazosine enkel gebruikt te worden wanneer de arts meent dat het mogelijke voordeel hoger is dan het mogelijke risico.

Voor de indicatie benigne prostaathyperplasie:

Deze rubriek is niet van toepassing (voorschrift is alleen voor mannen).

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

Doxazosine kan een ongunstig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, met name aan het begin van de behandeling met doxazosine.

4.8 Bijwerkingen

In verband met de alfa-receptorremmerkenmerken van doxazosine kunnen patiënten orthostatische hypotensie ervaren, met symptomen als duizeligheid of zwakte, of in zeldzame gevallen met flauwvallen (syncope), met name aan het begin van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn tijdens behandeling met doxazosine gezien en gemeld in de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		luchtweg-infectie, urineweg-infectie				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			allergische reactie op het geneesmiddel			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			anorexie, jicht, toegenomen eetlust			
Psychische stoornissen			angst, depressie, slapeloosheid		agitatie, nervositeit	
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie	CVA, hypesthesie, syncope, tremor		posturale duizeligheid, paresthesie	
Oogaandoeningen					wazig zien	Intraoperative Floppy Iris Syndrome (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		vertigo	tinnitus			
Hartaandoeningen		palpaties, tachycardie	angina pectoris, myocardinfarct		bradycardie, aritmieën	
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie, posturale hypotensie			rode huid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		bronchitis, hoest, dyspnoe, rhinitis	bloedneus		bronchospasme	

Maagdarmsstelsel-aandoeningen		buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid	obstipatie, diarree, flatulentie, braken, gastro-enteritis	Gastro-intestinale obstructie		
Lever- en gal-aandoeningen			afwijkende leverfunctie-testen		cholestase, hepatitis, geelzucht	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		pruritus	huiduitslag		alopecia, purpura, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn, myalgie	artralgie		spierkrampen, spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen		cystitis, urineincontinentie	dysurie, hematurie, mictiefrequentie		Mictiestoornis, nycturie, polyurie, toegenomen diurese	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			impotentie		gynaecomastie, priapisme	retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie, pijn op de borst, influenza-achtige symptomen, perifeer oedeem	pijn, gezichtsoedeem		vermoeidheid, malaise	
Onderzoeken			gewichtstoename			

In klinische onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen tijdens het gebruik van doxazosine door patiënten met BPH lager dan tijdens het gebruik van conventionele doxazosine-tabletten. De aard van de bijwerkingen was echter vergelijkbaar.

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

Als overdosering leidt tot hypotensie, moet de patiënt op de rug gelegd worden met het hoofd naar beneden. Andere ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden op geleide van de individuele toestand. Omdat doxazosine in hoge mate eiwitgebonden is, is dialyse niet geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alfa-adrenoceptorantagonisten
ATC-code: C02CA04

Hypertensie:

Toediening van doxazosine aan hypertensieve patiënten veroorzaakt een klinisch significante reductie van de bloeddruk door een vermindering van de systemische vaatweerstand. Dit effect berust waarschijnlijk op de selectieve blokkade van de alfa-1-adrenoceptoren in het vaatbed. Met eenmaal daagse toediening handhaaft zich een klinisch significante afname van de bloeddruk gedurende de gehele dag tot 24 uur na de toediening. Na het innemen van doxazosine ontstaat bij patiënten met hypertensie een geleidelijke verlaging van de bloeddruk; orthostatische effecten bij het begin van de behandeling zijn vergelijkbaar met die van overeenkomstige behandelmethoden. Bij de aanbevolen dosering vertoonden patiënten met een normale bloeddruk geen klinisch significante bloeddrukverlaging. Bij de meeste patiënten volstaat de initiële dosering van 4 mg doxazosine. Bij patiënten met hypertensie was tijdens behandeling met doxazosine de afname van de bloeddruk in zittende en staande houding vergelijkbaar.

Patiënten die voor hypertensie behandeld worden met standaard doxazosine tabletten, kunnen worden overgezet op doxazosine met verlengde afgifte en de dosering kan zo nodig omhoog getitreerd worden terwijl effect en verdraagbaarheid gehandhaafd blijven.

In tegenstelling tot niet-selectieve alfa-adrenoceptorremmers is er geen tolerantie waargenomen bij langdurige behandeling met doxazosine tabletten met verlengde afgifte. Verhoogde plasma-renineactiviteit en tachycardie werden zelden waargenomen bij aanhoudende behandeling.

Doxazosine heeft een positief effect op bloedlipiden, met een significante afname van de ratio totaal cholesterol/HDL-C en een significante afname van totaal glyceriden en totaal cholesterol.

Doxazosine heeft geen ongewenste metabole effecten en kan worden voorgeschreven aan patiënten met astma, diabetes, verminderde linkerventrikelfunctie, jicht, BPH en bij ouderen.

Prostaathyperplasie:

Toediening van doxazosine aan patiënten met symptomatische BPH resulteert in een significante verbetering van de urodynamische parameters en symptomen als gevolg van een selectieve blokkade van de alfa-adrenoceptoren in het gladde spierweefsel van blaashals, prostaatkapsel en urethra.

De initiële dosering volstaat voor de meeste patiënten met prostaathyperplasie.

Doxazosine is een effectieve blokker van het 1A subtype alfa-adrenoceptoren, die meer dan 70% uitmaken van de adrenerge subtypes in de prostaat.

In het aanbevolen doseringsbereik heeft doxazosine weinig tot geen effect op de bloeddruk bij normotensieve patiënten met BPH.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt de doxazosine uit tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels worden geleidelijk na 8 tot 9 uur bereikt. De maximale plasmaspiegels zijn ongeveer een derde van de spiegels die met eenzelfde dosis standaard doxazosine tabletten bereikt worden. De dalconcentraties na 24 uur zijn echter vergelijkbaar.

De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine tabletten met verlengde afgifte zorgen voor een gelijkmatiger plasmaprofiel.

De piek/dal-ratio van doxazosine tabletten met verlengde afgifte bedraagt minder dan de helft van die van standaard doxazosine tabletten.

De relatieve biologische beschikbaarheid tijdens steady state van de doxazosine tabletten met verlengde afgifte ten opzichte van standaard doxazosine tabletten was 56%.

Distributie:

Ongeveer 98% van doxazosine is aan plasma-eiwit gebonden. Het verdelingsvolume van doxazosine is ongeveer 2,3 l/kg.

Biotransformatie/eliminatie

Doxazosine wordt in significante mate omgezet en wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces. Doxazosine wordt grotendeels gemetaboliseerd; minder dan 5% van de dosering wordt als onveranderd doxazosine uitgescheiden. De totale klaring van doxazosine is ongeveer 2,8 ml/min/kg. De plasma-eliminatie verloopt bifasisch; de terminale halfwaardetijd bedraagt 16-30 uur, waardoor eenmaal daags doseren mogelijk is.

Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door O-demethylatie en hydroxylatie. Doxazosine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever. *In vitro* studies suggereren dat de primaire eliminatieroute via CYP 3A4 is. CYP 2D6 en CYP 2C9 zijn echter ook betrokken bij eliminatie, maar in mindere mate.

Ouderen

Farmacokinetisch onderzoek naar doxazosine bij ouderen laat geen significante verschillen zien met jongere patiënten.

Verminderde nierfunctie

Farmacokinetisch onderzoek naar doxazosine tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met verminderde nierfunctie laat ook geen significante verschillen zien met patiënten met een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van doxazosine bij patiënten met een verminderde leverfunctie en het effect van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine). In vergelijking met gezonde vrijwilligers werd bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie na toediening van 2 mg doxazosine een statistisch significante afname van de totale klaring waargenomen (ongeveer 40%). Dit resulteerde in een toename van de AUC (ongeveer 45%) en de MRT (ongeveer 50%). De terminale eliminatiehalfwaardetijd was in beide groepen ongeveer 23 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele dierstudies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit.

Onderzoek bij zogende ratten liet accumulatie van doxazosine in de moedermelk zien. Er is geen informatie over de uitscheiding van doxazosine in de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

macrogol 200
macrogol 900

butylhydroxytolueen (E321)
microkristallijne cellulose
povidon K 30
all-rac-alfa-tocoferol (E307)
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
natriumstearylumaraat.

Tabletomhulling:

metacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
macrogol 1300-1600
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/ALU blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

14, 28, 30, 56, 98, 100 tabletten of 500 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 33594

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2007
Datum van laatste verlenging: 26 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024