1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salbutamol Teva 5 mg/ml, verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Salbutamol Teva 5 mg/ml bevat salbutamolhemisulfaat overeenkomend met 5 mg salbutamol per ml verneveloplossing.

Hulpstof met bekend effect
Elke ml verneveloplossing bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Salbutamol Teva 5 mg/ml is geïndiceerd voor toepassing samen met intermitterende positieve drukbeademing, als regel met zuurstofrijke lucht, ter behandeling van status astmaticus en andere vormen van ernstige bronchospasmen waarbij intermitterende positieve drukbeademing nodig is, zoals acute exacerbaties van chronische bronchitis, ernstige astma bronchiale, bronchiëctasie.

Salbutamol Teva 5 mg/ml is bestemd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 4 tot en met 11 jaar. Voor baby's en kinderen jonger dan 4 jaar zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Continue toediening van verdunde Salbutamol Teva 5 mg/ml

Salbutamol Teva 5 mg/ml dient zodanig te worden verdund, dat het 50-100 microgram per ml Salbutamol Teva 5 mg/ml bevat; deze verdunning dient met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing (in een 1 op 100 of 1 op 50 verdunning) te geschieden.

De verdunde oplossing moet worden toegediend in de vorm van een aërosol. Deze wordt gemaakt door een spray in een daarvoor geschikte vernevelaar. De vernevelaar moet in combinatie met een geschikt gelaatsmasker worden gebruikt om het middel toe te dienen. Aan een ventilator met intermitterende positieve druk met zuurstofrijke lucht dient voor ernstige gevallen de voorkeur te worden gegeven; hiermee wordt Salbutamol Teva 5 mg/ml toegediend in een hoeveelheid van 1-2 mg/uur.

Intermitterende toediening van verdunde Salbutamol Teva 5 mg/ml
Salbutamol Teva 5 mg/ml 0,5 tot 1,0 ml (2,5 tot 5,0 mg salbutamol) moet verdund worden tot een eindvolume van 2,0 of 2,5 ml met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing. De uiteindelijke verneveloplossing wordt geïnhaleerd met een geschikte vernevelaar totdat aërosolproductie ophoudt. Met een goed instelde vernevelaar kan dit ongeveer 10 minuten duren.

Intermitterende toediening van onverdunde Salbutamol Teva 5 mg/ml
Salbutamol Teva 5 mg/ml kan onverdund worden gebruikt bij intermitterende toediening. Hiervoor wordt 2 ml salbutamol oplossing (10 mg Salbutamol Teva 5 mg/ml) met een vernevelaar toegediend. De patiënt kan de vernevelde oplossing inademen tot bronchusverwijding is bereikt. Gewoonlijk neemt dit ca. 3 minuten tot 5 minuten in beslag. Dit dient viermaal per dag te worden herhaald.

Sommige patiënten hebben een hoge salbutamol dosering nodig, tot maximaal 10 mg. In dit geval kan verneveling van de onverdunde oplossing worden voortgezet totdat aërosolproductie ophoudt.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Intermitterende toediening van verdunde Salbutamol Teva 5 mg/ml
Dezelfde manier van toediening van intermitterende toediening bij volwassenen is ook van toepassing voor kinderen. De gebruikelijke dosering voor kinderen jonger dan 12 jaar is 0,5 ml (2,5 mg salbutamol) verdund tot 2,0 of 2,5 ml met een gesteriliseerde fysiologische zoutoplossing. Sommige kinderen van 18 maanden en ouder vereisen een hogere salbutamol dosering, tot maximaal 5,0 mg. De behandeling kan viermaal per dag worden herhaald.

Bij kinderen onder de 18 maanden is de klinische werkzaamheid van verneveld salbutamol onbekend. Omdat voorbijgaande hypoxemie kan optreden, moet aanvullende zuurstoftherapie worden overwogen.

Andere farmaceutische formuleringen kunnen beter geschikt zijn voor toediening bij kinderen jonger dan 4 jaar oud.

Wijze van toediening

Formuleringen voor verneveling van salbutamol moeten alleen worden toegediend via de inhalatieroute, door inademing via de mond. De oplossing mag niet geïnjecteerd worden of oraal ingenomen worden.

Toenemend gebruik van bèta-2-agonisten kan duiden op een verslechtering van het ziektebeeld. Het kan nodig zijn om in een dergelijk geval het behandelingsschema van de patiënt aan te passen en gelijktijdig starten met glucocorticosteroïdtherapie moet worden overwogen.

Omdat er bijwerkingen zijn geassocieerd met gebruik van hoge doseringen, moet de dosering of frequentie van toediening alleen worden verhoogd na medisch advies.

Bij de meeste patiënten heeft salbutamol een werkingsduur van vier tot zes uur.

Salbutamol Teva 5 mg/ml is bedoeld om te worden toegediend met een beademingsapparaat of een vernevelaar onder toezicht van een arts.

Omdat veel vernevelaars werken op basis van een continue flow, kan het vernevelde geneesmiddel vrijkomen in de directe omgeving. Daarom moet Salbutamol Teva 5 mg/ml verneveloplossing worden gebruikt in een goed geventileerde ruimte, in het bijzonder in ziekenhuizen als verschillende patiënten in dezelfde ruimte en tegelijkertijd vernevelaars gebruiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapsgewijs behandelingsschema, waarbij de respons van de patiënt klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd dient te worden.

Bronchodilatatoren mogen niet de enige of de belangrijkste behandeling zijn voor patiënten met persisterende astma. Bij patiënten met persisterende astma die niet reageren op salbutamol wordt een behandeling aanbevolen met inhalatiecorticosteroïden om astmacontrole te bereiken en behouden. Het niet reageren op een behandeling met salbutamol kan een teken zijn dat dringend medisch advies of een medische behandeling nodig is.

Patiënten aan wie een ontstekingsremmende behandeling voor regelmatig gebruik (bijv. inhalatiecorticosteroïden) wordt voorgeschreven, moeten erop gewezen worden dat zij hun ontstekingsremmende geneesmiddelen moeten blijven gebruiken, zelfs als de symptomen afnemen en zij Salbutamol Teva 5 mg/ml niet nodig hebben.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders, in het bijzonder bèta-2-agonisten om symptomen te verlichten, kan duiden op een verslechtering van astmacontrole, en patiënten moeten

gewaarschuwd worden om dan zo snel mogelijk medisch advies in te winnen. Het kan nodig zijn in een dergelijk geval het behandelingsschema aan te passen. Aangezien een plotselinge, progressieve verslechtering van het astma kan leiden tot een levensbedreigende situatie moet men behandeling met of verhoging van corticosteroïden in overweging nemen. Daarom wordt in dergelijke situaties geadviseerd om bij risicopatiënten de piekstroom dagelijks te meten.

Overmatig gebruik van kortwerkende bèta-agonisten kan progressie van de onderliggende aandoening maskeren en bijdragen tot verslechterende astmacontrole, wat leidt tot een verhoogd risico op ernstige astma-exacerbaties en mortaliteit.

Patiënten die meer dan tweemaal per week ‘zo nodig’ salbutamol gebruiken, profylactisch gebruik voorafgaand aan inspanning niet meegerekend, moeten opnieuw beoordeeld worden (bijv. symptomen overdag, nachtelijk ontwaken en functionele beperkingen als gevolg van astma) om de behandeling op passende wijze aan te passen, aangezien deze patiënten risico lopen op overmatig salbutamolgebruik.

Salbutamol moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met thyrotoxicose.

Salbutamol Teva 5 mg/ml moet alleen voor inhalatie worden gebruikt, door inademing via de mond en mogen niet worden geïnjecteerd of worden ingeslikt.

Sympathicomimetica, zoals salbutamol, kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er is enig bewijs uit postmarketinggegevens en uit de literatuur dat myocardischemie in verband kan worden gebracht met salbutamol. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voorgeschreven krijgen, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen bij pijn in de borststreek of andere symptomen van verergering van hun hartaandoening. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan zich voordoende symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van hartglycosiden.

Salbutamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten, van wie bekend is dat zij hoge doses van andere sympathicomimetica hebben ontvangen.

Een klein aantal gevallen van acuut kamerhoekblok-glaucoom is beschreven bij patiënten, die een combinatie van salbutamol en ipratropiumbromide per verneveling gebruikten. Een combinatie van vernevelde salbutamol met vernevelde anticholinergica moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt. Patiënten dienen adequate instructies te ontvangen over het correct gebruik en te worden gewaarschuwd om de Salbutamol Teva 5 mg/ml of de nevel niet in het oog te laten komen.

De patiënt moet worden gewaarschuwd dat de oplossing of nevel niet in de ogen mag komen.

Zoals bij andere inhalatietherapie, kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename van piepen na het doseren. Dit dient onmiddellijk te worden behandeld met een alternatief of met een ander type snelwerkende bronchusverwijder. Salbutamol gebruik moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet geëvalueerd worden en indien noodzakelijk moet met een alternatieve therapie worden begonnen.

Evenals andere bèta-adrenoreceptoragonisten kan salbutamol reversibele metabole veranderingen veroorzaken, zoals verhoogde bloedsuikerspiegels. Het is mogelijk dat een patiënt met diabetes niet in staat is hiervoor te compenseren en het ontstaan van keto-acidose is gemeld. Gelijktijdige toediening van corticosteroïden kan dit effect versterken.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van acute astma-aanvallen of exacerbatie van ernstige astma omdat verhoogde serum lactaat niveaus, en zelden lactaatacidose, zijn gemeld na hoge doses salbutamol in noodsituaties. Dit is reversibel door verlaging van de dosis van salbutamol (zie rubriek 4.8). Toename in lactaatwaarden kan leiden tot dyspnoe en compensatoire hyperventilatie. Dit kan verkeerd worden geïnterpreteerd als teken van tekortschietende astmabehandeling dat kan leiden tot een niet terechte intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-agonisten. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten, die op deze manier worden behandeld, worden gecontroleerd op het ontstaan van een stijging van de serumlactaatwaarden en de daaruit voortvloeiende metabole acidose.

Potentieel ernstige hypokaliëmie ten gevolge van het gebruik van beta-2-sympathicomimetica kan met name optreden bij vernevelen of parenterale toediening. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut ernstige astma, aangezien deze hypokaliëmie versterkt kan worden door gelijktijdige toediening van xanthinederivaten, steroïden en diuretica en door hypoxie. Het wordt aanbevolen om in dergelijke situaties de serum-kaliumspiegels te controleren.

Meldingen van tandcariës zijn gerapporteerd bij gebruik van salbutamol. Het wordt aangeraden met name bij kinderen op een goede mondhygiëne en regelmatige controles van het gebit te letten.

<u>Hulpstoffen</u>

Benzalkoniumchloride
Benzalkoniumchloride kan een piepende ademhaling en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken, vooral als de patiënt astma heeft.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van salbutamol en niet-selectieve bèta-blokkers, zoals propanolol, dient te worden vermeden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Salbutamol passeert de placenta. Ervaring bij het gebruik van kortwerkende beta-sympaticomimetica tijdens vroege zwangerschap duidt niet op schadelijke effecten bij standaarddoseringen gebruikt voor inhalatietherapie. Hoge systemische doses aan het einde van de zwangerschap kunnen de weeën remmen en kunnen bèta-2-specifieke foetale/neonatale effecten als tachycardie en hypoglykemie induceren. Hoewel geen schadelijke effecten worden verwacht bij inhalatietherapie met salbutamol, is het niet bekend of deze effecten kunnen optreden na hoge inhalatoire blootstellingen van de moeder.

Salbutamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien noodzakelijk, hoge doseringen alleen indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Salbutamol wordt waarschijnlijk in lage doseringen uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen wordt geen effect op de zuigeling verwacht. Salbutamol kan om deze reden gebruikt worden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er is geen informatie over het effect van salbutamol op de humane vruchtbaarheid. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

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

Salbutamol Teva 5 mg/ml heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Salbutamol Teva 5 mg/ml.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen zeer vaak, vaak en soms zijn verkregen uit data van klinische studies. Het placebo-effect is hierin niet meegenomen. Bijwerkingen die zelden of zeer zelden voorkomen zijn verkregen uit spontane meldingen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie

Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, urticaria, bronchospasmen, hypotensie en collaps	zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4) Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van bèta-2-agonist therapie Lactaatacidose (zie rubriek 4.4) Zeer zelden is lactaatacidose beschreven bij patiënten die intraveneus en/of verneveld salbutamol therapie ontvingen voor de behandeling van acute astma-exacerbaties	zelden zeer zelden
Psychische stoornissen	Hallucinaties	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, hoofdpijn Hyperactiviteit	vaak zeer zelden
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen Myocardischemie* * Spontane meldingen (zie rubriek 4.4), daarom wordt de frequentie als onbekend beschouwd Hartritmestoornissen (zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	vaak soms niet bekend zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Perifere vasodilatatie	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Paradoxale bronchospasmen Paradoxale bronchospasmen kunnen voorkomen met een onmiddellijke toename van klachten na toediening (zie rubriek 4.4)	zeer zelden

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Mond- en keelirritatie Misselijkheid Tandcariës	soms zelden niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	soms

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voordurend 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

Symptomen
De meest kenmerkende verschijnselen van overdosering met salbutamol zijn voorbijgaande, door bèta-agonist farmacologisch gemedieerde bijwerkingen: tachycardie, hartkloppingen, aritmie, rusteloosheid, slaapstoornissen, pijn op de borst en krachtige tremor, in het bijzonder van de handen, maar ook van het hele lichaam. Misselijkheid, duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk en afgenomen diastolische bloeddruk kunnen ook worden waargenomen. Af en toe zijn psychotische reacties waargenomen na een overmatige dosering salbutamol.
Bij een salbutamol overdosering kan er een toenemende verplaatsing zijn van kalium naar de intracellulaire ruimte, resulterend in hypokaliëmie maar ook in hyperglykemie, hyperlipidemie en hyperketonemie.

Behandeling van een overdosis
De behandeling na een overdosering met een bèta-2-sympaticomimeticum is voornamelijk symptomatisch. Afhankelijk van de individuele omstandigheden kunnen de volgende maatregelen worden overwogen:
- voor de cardiale verschijnselen van een salbutamol overdosering kan een cardioselectieve bèta-blokker worden overwogen, maar bèta-2-blokkers dienen uitsluitend met voorzichtigheid te worden toegepast en voor zover mogelijk vermeden te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen. Bij deze patiënten is ECG-controle aangewezen
- in geval van een tamelijk uitgesproken bloeddrukverlaging wordt volumesubstitutie aanbevolen (bijvoorbeeld plasmaexpansiemiddelen)
- wanneer hypokaliëmie zich ontwikkelt dient de elektrolytenbalans te worden gecontroleerd en, indien van toepassing, kan het noodzakelijk zijn elektrolyten toe te dienen
- lactaatacidose is gemeld in verband met hoge therapeutische doses evenals met overdoseringen tijdens een behandeling met een kortwerkende bèta-agonist. Daarom is controle op een verhoogde serumlactaatspiegel en op een daaruit volgende metabole acidose noodzakelijk wanneer het vermoeden van overdosering bestaat of klachten ontstaan die hierop kunnen wijzen tijdens het

voorschrijven van dit middel. Dit in het bijzonder als tachypneu aanhoudt of verergert ondanks het verdwijnen van andere tekenen van bronchospasme zoals piepende ademhaling.

Tekenen van een overdosering tijdens continue toediening van Salbutamol Teva 5 mg/ml verneveloplossing, kunnen gewoonlijk worden opgeheven door het staken van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ß2-sympathicomimeticum, ATC-code: R03AC02.

Werkingsmechanisme
Salbutamol is een selectieve bèta-2-adrenoreceptoragonist geïndiceerd voor de behandeling van of ter preventie van bronchospasmen. Het biedt kortdurende bronchodilatatie bij een reversibele luchtwegobstructie ten gevolge van astma, chronische bronchitis en emfyseem.

Bij therapeutische doses werkt het op de bèta-2-adrenoreceptor van de bronchiale spieren en veroorzaakt hierbij een kortdurende (4 tot 6 uur) en snel optredende (binnen 5 minuten) bronchusverwijding bij reversibele luchtwegobstructies.

Salbutamol heeft in therapeutische doseringen weinig of geen effect op de ß-receptoren van hart- en bloedvaten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na inhalatie bereikt slechts 10-20% de longen. De rest blijft waarschijnlijk achter in het toedieningsysteem of in de mond-keelholte en wordt doorgeslikt.

De fractie in de luchtwegen wordt geabsorbeerd in het longweefsel en circulatie, maar wordt niet gemetaboliseerd in de longen.

Distributie
De plasma-eiwitbinding is 10%. De plasma-eiwitbinding is gering.

Biotransformatie
Bij het bereiken van de systemische circulatie wordt salbutamol bereikbaar voor levermetabolisme en wordt uitgescheiden, primair in de nieren, als onveranderd geneesmiddel en als fenolisch sulfaat.

Het ingeslikte deel van een geïnhaleerde dosis wordt geabsorbeerd in het maagdarmsysteem en ondergaat aanmerkelijk first-pass metabolisme in de lever tot fenolisch sulfaat. Zowel salbutamol als

geconjugeerd salbutamol worden in de eerste plaats via de nieren geklaard.

Eliminatie
Intraveneus toegediende salbutamol heeft een halfwaardetijd van 4 tot 6 uur en wordt geklaard gedeeltelijk via de nieren en gedeeltelijk door metabolisme tot het inactieve 4'-O-sulfaat (fenolisch sulfaat) dat op de eerste plaats wordt uitgescheiden in de urine. Van de toegediende dosis wordt in 24 uur ca. 64% onveranderd en ca. 12% als sulfaatconjugaat in de urine uitgescheiden. De feces is een minder belangrijke excretieroute. Het grootste gedeelte van een toegediende dosis salbutamol (intraveneus, oraal, òf per inhalatie gegeven), wordt binnen 72 uur uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, op basis van conventioneel onderzoek van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, en carcinogene potentie duiden niet op een bijzonder gevaar voor mensen. De effecten die zijn waargenomen in toxiciteitsonderzoek zijn gerelateerd aan de ß-adrenerge werking van salbutamol. In studies naar reproductietoxiciteit bij ratten zijn bij therapeutisch relevante doseringen geen effecten op de fertiliteit gezien. Bij muizen werd een gespleten verhemelte gezien bij foetussen bij doseringen viermaal de maximale orale dosering van sommige salbutamolpreparaten bij mensen. Bij relevante doseringen in ratten en konijnen werd geen teratogeen effect aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride, zwavelzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De verneveloplossing dient niet met andere vloeistoffen te worden gemengd dan met de vloeistoffen vermeld in rubriek 4.2.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De verpakking zorgvuldig gesloten houden.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

In de flacon mag de overgebleven salbutamol oplossing – nadat deze is geopend – na een periode van

één maand niet meer worden gebruikt. Oplossingen in sprays dient men dagelijks te vervangen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Fles met 30 ml verneveloplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie rubriek 4.2.
Verdunnen met aqua bidestillata of fysiologische zoutoplossing 0,9% w/v.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 56751

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 1991
Datum van laatste verlenging: 5 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 15 februari 2024

1223.20v.LD