SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg ursodeoxycholisch zuur.
Hulpstof met bekend effect: sojalecithine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Witte, langwerpige tablet (19 mm lang; 8,8 mm breed) met een breukstreep aan elke kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC, ook primaire biliaire cirrose genoemd) bij volwassen patiënten zonder gedecompenseerde cirrose.
- Ontbinding van radiolucente cholesterolgalstenen bij patiënten voor wie chirurgische behandeling niet geïndiceerd is. De galstenen mogen geen schaduw geven op een röntgenopname, ze mogen niet groter dan 15 mm in diameter zijn en de galblaas moet functioneren, ondanks de galste(e)n(en).

Pediatrische patiënten
Hepatobiliaire aandoening die gepaard gaat met cystische fibrose bij kinderen van 6 jaar tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor patiënten die minder dan 47 kg wegen of patiënten die Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten niet kunnen doorslikken, moeten andere formuleringen met ursodeoxycholisch zuur (bijvoorbeeld suspensie voor oraal gebruik) op beschikbaarheid worden gecontroleerd.

De volgende dagelijkse dosering wordt aanbevolen voor de verschillende indicaties:

Voor behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC)
Stadium IIII
De dagelijkse dosering is afhankelijk van lichaamsgewicht en gaat van 1 ½ tot 3 ½ filmomhulde tabletten (1216 mg ursodeoxycholisch zuur per kg lichaamsgewicht).

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, moeten Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten bij de maaltijd ingenomen worden in verdeelde doseringen gedurende de dag. Als de leverfunctie verbetert, kan de totale dagelijkse dosering één keer per dag ’s avonds ingenomen worden.

Lichaamsgewicht (kg)	**Dagelijkse dosering (mg/kg lichaamsgewicht)**	Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten			
		Eerste 3 maanden			**Vervolgens**
		Ochtend	Middag	Avond	Avond (1 x daags)
47 62	12 16	½	½	½	1½
63 78	13 16	½	½	1	2

79 93	13 16	½	1	1	2½
94 109	14 16	1	1	1	3
Meer dan 110		1	1	1½	3½

Stadium IV:
In combinatie met verhoogde niveaus van serum bilirubine (> 40 µg/l; geconjugeerd), moet aanvankelijk enkel de helft van de normale dosering gegeven worden (zie dosering voor stadia III), (68 mg ursodeoxycholisch zuur per kg lichaamsgewicht per dag, gelijkwaardig aan ongeveer 1 tot 1½ Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten).

Daarna moet nauwlettend toezicht gehouden worden op de leverfunctie gedurende verscheidene weken (één keer per 2 weken gedurende 6 weken). Als er geen verslechtering in leverfunctie is (AP, ALAT, ASAT, gammaGT, bilirubine) en als geen toename in pruritus optreedt, kan de dosering verder verhoogd worden tot het gebruikelijke niveau. De leverfunctie moet echter weer nauwlettend in de gaten gehouden worden gedurende enkele weken. Als er wederom geen verslechtering van de leverfunctie optreedt, kan de patiënt op de lange termijn gehandhaafd worden op de normale dosering.

In zeldzame gevallen kunnen de klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling, bijvoorbeeld de jeuk kan toenemen. In dit geval moet de behandeling worden voortgezet met één tablet van 250 mg per dag of een halve tablet van 500 mg per dag en moet de behandeling geleidelijk verhoogd worden (wekelijkse verhoging van de dagelijkse dosis met één tablet van 250 mg of een halve tablet van 500 mg) totdat de dosis vermeld in het respectieve doseringsschema opnieuw is bereikt.

Patiënten met primaire biliaire cholangitis (stadium IV) zonder verhoogde niveaus van serum bilirubine mogen onmiddellijk de normale startdosering ontvangen (zie doseringsstadia IIII).

Het is echter in deze gevallen ook toepasselijk om nauwlettend toezicht te houden op de leverfunctie, zoals hierboven beschreven; behandeling van primaire biliaire cholangitis moet regelmatig geëvalueerd worden op basis van leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen.

De tabletten moeten heel doorgeslikt worden met wat vloeistof. Er moet voor worden gezorgd dat ze op vaste tijden ingenomen worden.

Ontbinding van galstenen:
Volwassenen: Ongeveer 10 mg ursodeoxycholisch zuur (UDCA, *ursodeoxycholic acid*) per kg lichaamsgewicht per dag volgens:
- tot en met 60 kg: 1 tablet
- 6180 kg: 1½ tablet
- 81100 kg: 2 tabletten
- boven 100 kg: 2½ tabletten

De tablet moet ’s avonds vóór het naar bed gaan heel worden doorgeslikt met wat vloeistof. Er moet voor worden gezorgd dat ze op vaste tijden ingenomen worden.

Op basis van de ervaring tot nu toe is de duur van het ontbindingsproces met ursodeoxycholisch zuur 6 maanden tot 2 jaar, afhankelijk van de aanvankelijke grootte van de stenen. Voor een geschikte beoordeling van het therapeutische resultaat is het noodzakelijk om aan de start van de behandeling de grootte van de bestaande stenen nauwkeurig te bepalen en om ze vervolgens regelmatig te controleren, bijvoorbeeld elke 3 tot 4 maanden, aan de hand van nieuwe röntgenfoto’s en/of echografie.

Tijdens followuponderzoeken dient ook te worden gecontroleerd of zich intussen calcificatie van de stenen heeft voorgedaan. Als dit het geval is, moet de behandeling worden stopgezet.

Voor patiënten van wie de stenen niet in grootte zijn afgenomen na zes maanden van behandeling met de vermelde dosering, wordt het aanbevolen dat de biliaire lithogene index wordt vastgesteld aan de hand van duodenale stalen. Als de gal een index van > 1,0 heeft, is het onwaarschijnlijk dat een

gunstig resultaat verkregen kan worden en is het beter om een andere behandeling voor galstenen te overwegen. Behandeling moet worden voortgezet gedurende 3 tot 4 maanden nadat followup met echografie heeft bevestigd dat de galstenen volledig ontbonden zijn. Stopzetten van de behandeling gedurende 34 weken leidt tot een terugkeer van galoververzadiging en verlengt de totale duur van de therapie. Stopzetten van de behandeling op het moment van ontbinding van de galstenen kan gevolgd worden door een terugval.

Oudere mensen: Er zijn geen aanwijzingen dat veranderingen van de dosering voor volwassenen nodig zijn, maar er moet rekening gehouden worden met de relevante voorzorgsmaatregelen.

Pediatrische patiënten
Kinderen met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 18 jaar:
20 mg/kg/dag verdeeld over 2-3 doses, met een verdere verhoging tot 30 mg/kg/dag indien nodig.

4.3 Contraindicaties

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten mogen niet gebruikt worden voor patiënten met:
- acute ontsteking van de galblaas of galwegen
- occlusie van de galwegen (occlusie van de gewone galweg of een cystische galweg)
- frequente episodes van biliaire koliek
- radioondoorzichtige verkalkte galstenen
- verminderde contractiliteit van de galblaas
- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of overgevoeligheid voor pinda of soja of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)

Pediatrische patiënten
Niet geslaagde porto-enterostomie of geen herstel van een goede galstroom bij kinderen met galatresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten moeten onder medisch toezicht genomen worden.

Gedurende de eerste 3 maanden van behandeling moeten de leverfunctieparameters AST (SGOT), ALT (SGPT) en γGT elke 4 weken door de arts gecontroleerd worden, en daarna elke 3 maanden. Los van het feit dat dit het toelaat om responders en nietresponders te identificeren bij patiënten die behandeld worden voor primaire biliaire cholangitis, maakt deze controle het ook mogelijk om eventuele hepatische verslechtering waar te nemen, voornamelijk bij patiënten met een vergevorderd stadium van primaire biliaire cholangitis.

Bij patiënten die met ursodeoxycholzuur worden behandeld, dient voorzichtigheid te worden geboden bij het in stand houden van de doorstroming van gal.

Bij gebruik voor het ontbinden van cholesterolgalstenen:
Om therapeutische vooruitgang te beoordelen en voor tijdige detectie van verkalking van de galstenen, afhankelijk van de grootte van de steen, moet de galblaas gevisualiseerd worden (orale cholecystografie) met overzicht en occlusiebeelden in zittende en liggende posities (echografische controle) 610 maanden na de aanvang van de behandeling.

Als de galblaas niet gevisualiseerd kan worden op röntgenbeelden, of in het geval van verkalkte galstenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van biliaire koliek, mogen Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten niet worden gebruikt.

Vrouwelijke patiënten die Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten nemen voor de ontbinding van galstenen moeten een effectieve niethormonale anticonceptiemethode gebruiken, aangezien hormonale anticonceptiemiddelen biliaire lithiase kunnen verhogen (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Indien gebruikt voor behandeling van primaire biliaire cholangitis met een vergevorderd stadium:
In zeer zeldzame gevallen werd decompensatie van hepatische cirrose geconstateerd, die gedeeltelijk afnam nadat de behandeling was stopgezet.

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen de klinische symptomen verslechteren aan het begin van de behandeling, bijv. de jeuk kan toenemen. In dit geval moet de dosering van Dozurso worden verlaagd naar één Dozurso 500 mg filmomhulde tablet per dag en dan geleidelijk weer verhoogd worden zoals beschreven in rubriek 4.2.

Als diarree optreedt, moet de dosering worden verminderd, en in het geval van aanhoudende diarree moet de therapie worden stopgezet.

Ursodeoxycholisch zuur mag niet gebruikt worden met doseringen boven 20 mg/kg/dag met betrekking tot het mogelijke hogere risico van falen van de behandeling waargenomen bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis.

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met colestyramine, colestipol of maagzuurremmers die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten (zie rubriek 4.5).

Sojalecithine:
Dit geneesmiddel bevat sojalecithine.
Als een patiënt overgevoelig is voor pinda of soja, mogen Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten niet worden gebruikt.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat betekent dat het in principe ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten mogen niet gelijktijdig toegediend worden met colestyramine, colestipol of antacida die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten, omdat deze preparaten ursodeoxycholisch zuur binden in de darmen en daardoor de absorptie en doeltreffendheid ervan remmen. Als gebruik van een preparaat met een van deze stoffen noodzakelijk is, moet het ten minste 2 uur voor of na Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten ingenomen worden (zie rubriek 4.4).

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten kunnen de absorptie van ciclosporine door de darmen aantasten. Bij patiënten die behandeld worden met ciclosporine, moeten de bloedconcentraties van deze stof door de arts gecontroleerd worden en de dosering van ciclosporine indien nodig aangepast worden.
Vanwege het effect van ursodeoxycholisch zuur op de secretie van galzuren is er een theoretische kans dat de absorptie van andere lipofiele stoffen wordt beïnvloed.

In geïsoleerde gevallen kunnen Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdig gebruik van UDCA (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde plasmaniveaus van rosuvastatine. De klinische relevantie van deze interactie, ook met betrekking tot andere statines, is onbekend.

Het is aangetoond dat ursodeoxycholisch zuur de plasmapiekconcentraties (C_{max}) en het gebied onder de curve (AUC; *area under the curve*) van de calciumantagonist nitrendipine verlaagt bij gezonde vrijwilligers. Het wordt aanbevolen om de resultaten van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholisch zuur nauwgezet te controleren. Een verhoging van de dosering van nitrendipine kan noodzakelijk zijn.

Een interactie met een afname van het therapeutische effect van dapsone werd ook gemeld.

Deze observaties samen met *in vitro* bevindingen kunnen aangeven dat ursodeoxycholisch zuur mogelijk een potentieel heeft om cytochroom P450 3Aenzymen te induceren. Maar inductie werd niet waargenomen in een goed ontworpen interactiestudie met budesonide, wat een bekend cytochroom P450 3Asubstraat is.

Oestrogene hormonen en stoffen die bloedcholesterol verlagen, zoals clofibraat, verhogen hepatische cholesterolsecretie en kunnen daarom biliaire lithiase stimuleren, wat een tegeneffect is voor ursodeoxycholisch zuur dat gebruikt wordt voor het ontbinden van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit van ursodeoxycholisch zuur (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over effecten op de vruchtbaarheid bij de mens volgend op een behandeling met ursodeoxycholisch zuur.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ursodeoxycholisch zuur bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond gedurende het vroege stadium van gestatie (zie rubriek 5.3). Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met ursodeoxycholisch zuur noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling; niethormonale of laagoestrogene orale anticonceptiemiddelen worden aanbevolen. Bij patiënten daarentegen die Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten nemen voor de ontbinding van galstenen, moeten effectieve niethormonale anticonceptiemiddelen gebruikt worden, aangezien hormonale orale anticonceptiemiddelen biliaire lithiase kunnen doen toenemen.

De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden uitgesloten voordat behandeling begint.

Blijkens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding gaven, zijn niveaus van ursodeoxycholisch zuur in de melk zeer laag en het is waarschijnlijk niet te verwachten dat bijwerkingen optreden bij baby's die borstvoeding krijgen.

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

Dozurso 500 mg filmomhulde tabletten hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden / Niet bekend (< 1/10.000 / kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Vaak	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Plakkerige ontlasting of diarree (gemeld door klinische onderzoeken).	Ernstige pijn in de rechterbovenbuik (gedurende de behandeling van primaire biliaire cholangitis).	Braken
Lever- en galaandoeningen		Verkalking van galstenen, decompensatie van	Geelzucht

		hepatische cirrose (tijdens therapie voor de vergevorderde stadia van primaire biliaire cholangitis), die gedeeltelijk afnam nadat de behandeling was stopgezet.	
Onderzoeken			Toename van serologische niveaus van alkalische fosfatase, γ-GT en bilirubine (bij patiënten met een vergevorderd stadium van PBC).
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Urticaria	Een verergering van pruritus (bij de aanvang van UDCA-toediening bij patiënten met cirrose).

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:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Diarree kan voorkomen in het geval van een overdosering. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosering onwaarschijnlijk omdat de absorptie van ursodeoxycholisch zuur afneemt met een toenemende dosering en er daarom meer wordt uitgescheiden in de ontlasting.
Geen specifieke tegenmaatregelen zijn nodig en de gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met het herstellen van vloeistof en elektrolytbalans.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties:
Langetermijn, hogedosering ursodeoxycholisch zuurtherapie (2830 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (*offlabel* gebruik) werd geassocieerd met een hoger niveau van ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATCcode: A05AA02, Galzuurpreparaten

Galzuren zijn de meest belangrijke componenten van gal en spelen een rol bij het stimuleren van galproductie. Galzuren zijn ook belangrijk om cholesterol opgelost te houden in gal. Bij gezonde individuen is de verhouding tussen cholesterolconcentraties en galzuren in de galblaas zodanig dat cholesterol in oplossing blijft gedurende het grootste deel van de dag. Daarom kunnen galstenen niet vormen (gal is nietlithogeen). Bij patiënten met cholesterolstenen in de galblaas is deze verhouding veranderd en is de gal oververzadigd met cholesterol (gal is lithogeen). Na enige tijd kan dit precipitatie van cholesterolkristallen veroorzaken en de vorming van galstenen. Ursodeoxycholisch zuur kan lithogene gal omzetten in nietlithogene gal en ook geleidelijk de galstenen ontbinden. Onderzoeken naar het effect van ursodeoxycholisch zuur op cholestase bij patiënten met verminderde biliaire drainage en op klinische symptomen bij patiënten met biliaire cirrose hebben een snelle daling aangetoond van cholestatische symptomen in het bloed (zoals gemeten door toegenomen niveaus van alkalische fosfatase (AP), gammaGT en bilirubine) en pruritus, evenals een afgenomen vermoeidheid bij de meeste patiënten.

Pediatrische patiënten

Cystische fibrose

Klinische rapporten laten zien dat er al meer dan 10 jaar ervaring is met de behandeling met UDCA bij pediatrische patiënten die lijden aan hepatobiliaire aandoeningen die gepaard gaan met cystische fibrose (cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders, CFAHD). Er is bewijs dat een behandeling met UDCA de proliferatie van de galwegen kan verminderen, de progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs hepatobiliaire veranderingen kan omkeren indien het in een vroeg stadium van CFAHD wordt toegediend. De behandeling met UDCA moet direct worden gestart zodra de diagnose van CFAHD is gesteld, om de doeltreffendheid van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ursodeoxycholisch zuur komt van nature voor in het lichaam. Als het oraal wordt toegediend, wordt het snel en volledig geabsorbeerd. Het is 9698% gebonden aan plasmaeiwitten en wordt efficiënt geëxtraheerd door de lever en uitgescheiden in de gal als glycine en taurineconjugaten. In de darmen wordt een aantal van de conjugaten gedeconjugeerd en opnieuw geabsorbeerd. De conjugaten kunnen ook worden gedehydroxylateerd naar lithocholisch zuur, een gedeelte daarvan wordt geabsorbeerd, gesulfeerd door de lever en uitgescheiden via de galwegen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

Onderzoeken naar acute toxiciteit bij dieren hebben geen toxische schade aangetoond.

b) Chronische toxiciteit

Onderzoeken naar subchronische toxiciteit bij apen lieten hepatotoxische effecten zien in de groepen die hoge doseringen kregen, inclusief functionele veranderingen (bijv. veranderingen in leverenzymen) en morfologische veranderingen zoals proliferatie van de galgang, portale ontstekingshaarden en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholisch zuur, een metaboliet van ursodeoxycholisch zuur, wat in apen – in tegenstelling tot mensen – niet ontgift wordt. Klinische ervaring bevestigt dat de omschreven hepatotoxische effecten geen duidelijke relevantie hebben bij de mens.

c) Carcinogeen en mutageen potentieel

Tweejarige onderzoeken bij muizen en ratten lieten geen bewijs van carcinogeen potentieel zien.

In vitro en *in vivo* genetische toxicologische testen met ursodeoxycholisch zuur waren negatief.

d) Reproductietoxiciteit

Bij onderzoeken in ratten deden zich misvormingen van de staart voor na een dosering van 2.000 mg van ursodeoxycholisch zuur per kg lichaamsgewicht. Bij konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, alhoewel er embryotoxische effecten waren (vanaf een dosering van 100 mg per kg lichaamsgewicht).

Ursodeoxycholisch zuur had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten en beïnvloedde de peri/postnatale ontwikkeling van de nakomelingen niet.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Maïszetmeel,
Natriumlaurilsulfaat,
Povidon K30 (E1201),
Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide,
Magnesiumstearaat.

Filmomhulsel
Lecithine (Soja) (E322),
Macrogol 3350 (E1521),
Polyvinylalcohol (E1203),
Talk (E553b),
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20, 30, 50, 60 of 100 tabletten in blisterverpakkingen (PVC / PVDC / Aluminium).
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER
6, avenue de l'Europe, BP 51
78401 CHATOU Cedex
FRANKRIJK

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

BE467635

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 12 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening : 10/2021

Datum van goedkeuring: 04/2022