
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daraprim 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 25 mg pyrimethamine.
Hulpstof met bekend effect: 90mg lactose monohydraat.
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Daraprim 25 mg tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een breukstreep aan een zijde en met boven en onder de breukstreep de respectieve markeringen 'GS' en 'A3A'. De andere zijde bevat geen markeringen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van toxoplasmose, met inbegrip van oculaire en congenitale infecties en toxoplasmose bij immuundeficiënte personen.

Voor de behandeling van toxoplasmose moet Daraprim altijd gecombineerd worden met een synergetisch middel, zoals sulfadiazine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de behandeling van toxoplasmose moet Daraprim toegediend worden in combinatie met sulfadiazine of met een ander geschikt antibioticum. Bij de behandeling van toxoplasmose moeten alle patiënten die Daraprim krijgen een folaatsupplement (calciumfolinaat) krijgen om het risico op beenmergsuppressie te verlagen (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Een oplaaddosis van 100 mg Daraprim, gevolgd door 25 tot 50 mg Daraprim per dag, met 2 tot 4 g sulfadiazine per dag in meerdere dosissen.

Immuungedeprimeerde patiënten – volwassenen en adolescenten

Bij patiënten met een ernstige immunodeficiëntie, met name patiënten met een toxoplasmose met encefalitis als complicatie bij het syndroom van verworven immunodeficiëntie (aids), is er geen enkele vastgestelde dosering. De volgende doseringen werden bij volwassenen gebruikt en hebben het mogelijk gemaakt de symptomen te doen verdwijnen zonder evenwel tot een radicale genezing te leiden. Het kan daarom noodzakelijk zijn een continue behandeling met Daraprim in te stellen, in combinatie met andere geneesmiddelen.

De behandeling moet 3 tot 6 weken duren en minstens 3 weken bij immuungedeprimeerden. Indien een voortgezette behandeling nodig is, moet een periode van 2 weken tussen de twee behandelingen gerespecteerd worden.

Volgens een overzicht van de literatuur over *niet-gecontroleerde open studies* (1987 tot 1992) voor de behandeling van neurotoxoplasmose werden de volgende doseringen, enkel als richtwaarden, genoteerd:

Ofwel

- pyrimethamine: 100 mg/dag gedurende de eerste 2 tot 3 dagen van de behandeling, gevolgd door een onderhoudsdosis van 25-50 mg/dag.
- sulfadiazine: 2-6 g per dag in gefractioneerde toediening.

Ofwel

- pyrimethamine: geen ladingsdosis, dagelijkse dosis van 25-50 mg
- sulfadiazine: 2-6 g per dag in gefractioneerde toediening.

Pediatrische patiënten

- Kinderen ouder dan 6 jaar: dezelfde dosering als bij volwassenen.
- Kinderen tussen 3 en 6 jaar: een startdosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 50 mg) Daraprim, gevolgd door 1 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 25 mg) Daraprim per dag met 150 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 2 g) sulfadiazine per dag, verdeeld over 4 innames.
- Kinderen tussen 10 maanden en 2 jaar: 1 mg/kg lichaamsgewicht Daraprim per dag met 150 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1,5 g) sulfadiazine per dag, verdeeld over 4 innames.
- Zuigelingen tussen 3 en 9 maanden: 6,25 mg Daraprim met 100 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) sulfadiazine per dag, verdeeld over 4 innames.
- Zuigelingen jonger dan 3 maanden (congenitale toxoplasmose). Voor de behandeling van congenitale toxoplasmose zijn de aanbevolen dosissen bij zuigelingen als volgt: 1 mg/kg Daraprim 2 keer per dag gedurende 2 dagen; een keer per dag gedurende 6 maanden en vervolgens 3 keer per week gedurende 6 maanden in combinatie met 50 mg/kg sulfadiazine tweemaal per dag gedurende 12 maanden.

Het risico van toediening van sulfamiden aan pasgeborenen moet worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Toxoplasmose bij immunodeficiënte kinderen

Voor immunodeficiënte kinderen werd geen enkele dosering vastgelegd. Voor algemene aanbevelingen zie de dosering bij kinderen met andere infecties in het kader van toxoplasmose.

Dosissen lager dan 25 mg worden alleen afgeleverd onder toezicht van de apotheker.

Ouderen

Er zijn geen sluitende gegevens beschikbaar over het effect van Daraprim bij oudere mensen. In theorie is het mogelijk dat oudere patiënten gevoeliger zijn voor een folaatdaling als gevolg van de dagelijkse toediening van Daraprim bij de behandeling van toxoplasmose; toediening van foliumzuursupplementen is dan ook noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Daraprim aan patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien Daraprim samen met een sulfamide wordt toegediend, moet erop gelet worden dat er geen opstapeling van sulfamide optreedt bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Daraprim aan patiënten met leverinsufficiëntie. Er bestaat geen algemene aanbeveling met betrekking tot een eventuele vermindering van de dosering bij leverinsufficiëntie maar de dosis moet geval per geval worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

Daraprim mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Aangezien pyrimethamine in combinatie met een ander geneesmiddel moet worden ingenomen, moet met de contra-indicaties daarvan ook rekening worden gehouden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onderdrukking van de hematopoëse

De dagelijkse therapeutische dosissen van Daraprim onderdrukken de hematopoëse bij 25 tot 50% van de patiënten. Het risico op het ontstaan van leukopenie, anemie of trombopenie daalt bij gelijktijdige toediening van calciumfolinaat.

Bij patiënten die vooraf waarschijnlijk al een folaattekort vertoonden, is een pancytopenie beschreven die reageerde op een behandeling met folaat. Er hebben zich sterfgevallen voorgedaan bij afwezigheid van een behandeling met folaat.

Preventie van hematologische toxiciteit

Tijdens de zwangerschap en bij andere condities die voorbeschikken tot een folaattekort moet een folaat-supplement worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van een folaat-supplement is nodig bij de behandeling van toxoplasmose (zie rubriek 4.2). Tijdens de behandeling en tot twee weken na de behandeling moet er elke week een bloedonderzoek met volledige formule worden uitgevoerd. Bij immuungedeprimeerde patiënten moet twee keer per week een bloedonderzoek met volledige formule worden uitgevoerd. In geval van tekenen van folaattekort moet de behandeling onderbroken worden en moeten hoge doses van calciumfolinaat worden toegediend. Er moet gebruik worden gemaakt van calciumfolinaat omdat foliumzuur het folaattekort niet corrigeert dat wordt veroorzaakt door remmers van dihydrofolaatreductase.

Daraprim kan een folaattekort verergeren bij mensen die daar gevoelig voor zijn als gevolg van een ziekte of ondervoeding. Dergelijke patiënten moeten een supplement met calciumfolinaat krijgen. Bij patiënten met megaloblastische anemie als gevolg van een folaattekort, moeten de risico's en de voordelen van toediening van Daraprim zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Epilepsie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Daraprim aan patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen. Bij die patiënten moeten te hoge oplaaddosissen vermeden worden (zie rubriek 4.8).

Risico op kristallurie

Er moet worden toegezien op een voldoende hydratatie om kristallurie te voorkomen bij toediening van een sulfamide.

Voorzorgsmaatregelen voor sulfamiden

Aangezien Daraprim in de voorliggende indicatie samen met een sulfamide wordt toegediend, moeten de algemene voorzorgen die van toepassing zijn op sulfamiden gerespecteerd worden.

In geval van bijwerkingen op de huid tijdens een behandeling op basis van pyrimethamine en sulfonamide moet de behandeling onmiddellijk en definitief worden stopgezet.

Nierinsufficiëntie

De nieren zijn niet de belangrijkste weg van excretie van Daraprim; de excretie verandert dus niet significant bij nierinsufficiëntie. Er bestaan echter weinig gegevens over het gebruik van Daraprim bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Daraprim bij die patiënten. Aangezien Daraprim samen met een sulfamide wordt toegediend, is voorzichtigheid geboden om bij patiënten met nierinsufficiëntie opstapeling van sulfamide te vermijden.

Leverinsufficiëntie

Daraprim wordt vooral via de lever gemetaboliseerd. Er bestaan slechts beperkte gegevens over het gebruik van Daraprim bij patiënten met een leverziekte. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Daraprim bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er bestaan geen algemene aanbevelingen met betrekking tot een eventuele vermindering van de dosering bij leverinsufficiëntie maar de dosis moet geval per geval worden aangepast.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te 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*Foliumzuurantagonisten en stoffen die het beenmerg onderdrukken*

Daraprim kan door zijn werkingsmechanisme het folaatmetabolisme verder onderdrukken bij patiënten die behandeld worden met andere foliumzuurantagonisten of middelen die een myelosuppressie veroorzaken, waaronder cotrimoxazol, trimethoprim, proguanil, zidovudine of cytostatische middelen (bijv. methotrexaat).

Gevallen van fatale beenmergplasie werden in verband gebracht met de toediening van daunorubicine, cytosine-arabioside en pyrimethamine aan patiënten met een myeloïde leukemie. Megaloblastische anemie kan voorkomen bij het gelijktijdige gebruik van de combinatie trimethoprim sulfamide en Daraprim.

Methotrexaat

Convulsies werden waargenomen bij gelijktijdige toediening van methotrexaat en pyrimethamine bij kinderen met een leukemie die het centraal zenuwstelsel aantast.

Middelen tegen malaria

Aanvallen van epilepsie werden occasioneel waargenomen bij toediening van de combinatie van pyrimethamine met andere middelen tegen malaria.

Lorazepam

Het gelijktijdige gebruik van lorazepam en Daraprim kan hepatotoxiciteit veroorzaken.

Antacida en kaolien

In vitro gegevens wijzen erop dat antacida en kaolien (een middel tegen diarree) de resorptie van Daraprim verminderen.

Geneesmiddelen die sterk aan eiwitten gebonden zijn

Daraprim kan andere geneesmiddelen verdringen van hun bindingsplaats op eiwitten, waardoor hoge concentraties van ongebonden geneesmiddelen ontstaan. Die verdringing kan klinisch erg verontrustend zijn bij geneesmiddelen die sterk aan eiwitten gebonden zijn en die een smalle therapeutische index hebben (zoals warfarine of kinine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap

Daraprim is gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Dierstudies hebben aangetoond dat pyrimethamine teratogeen is (zie rubriek 5.3). De risico's van toediening van Daraprim moeten worden afgewogen tegen het risico op miskraam of foetale malformatie als gevolg van de infectie. Zwangere vrouwen die Daraprim krijgen, moeten tegelijkertijd een folaatsupplement krijgen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie

Aangezien pyrimethamine teratogeen is gebleken in dierstudies, is het gebruik van Daraprim gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten daarom een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken tijdens hun behandeling en gedurende een maand na beëindiging daarvan.

Borstvoeding

Pyrimethamine en sulfamiden worden uitgescheiden in de moedermelk. Toediening van pyrimethamine tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar.

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

Er is geen enkele studie uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Aangezien sommige patiënten zich draaierig kunnen voelen of convulsies kunnen krijgen, is voorzichtigheid geboden tijdens het gebruik van Daraprim (zie rubriek 4.8).

4.8 BijwerkingenSamenvatting van het veiligheidsprofiel

Aangezien in de bovenstaande indicaties een sulfamide in combinatie met Daraprim moet worden toegediend, moet de Samenvatting van de Productkenmerken van het sulfamide geraadpleegd worden voor de bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4.4).

Het is belangrijk om op te merken dat de frequentie categorieën die aan elk van hieronder vermelde bijwerkingen werden toegekend slechts schattingen zijn aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om precieze incidenties te berekenen. De frequentie van de bijwerkingen kan uiteenlopen naargelang de indicatie en de mogelijke bijdrage van gelijktijdig toegediende sulfamiden bij het voorkomen van deze effecten is niet bekend. Bovendien kunnen bepaalde bijwerkingen verband houden met een onderliggende aandoening.

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld bij gebruik van pyrimethamine zijn: anemie, hoofdpijn, braken, misselijkheid, diarree en huiduitslag.

De bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie gegeven. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ en $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen ¹

Zeer vaak	Anemie
Vaak	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden	Pancytopenie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Vertigo
Zeer zelden	Convulsies ² (hoofdzakelijk bij patiënten die behandeld werden voor toxoplasmose)

(Zie rubrieken 4.4 en 4.7).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden Pneumonie met cellulaire en eosinofiele longinfiltraten, waargenomen als Daraprim eenmaal per week werd toegediend samen met sulfadoxine.

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak Braken, nausea, diarree
 Zeer zelden Kolieken, mondulcera

Huid- en onderhuidaandoeningen ³

Zeer vaak Huiduitslag
 Soms Abnormale huidpigmentatie
 Zeer zelden Dermatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms Koorts

¹ Zie rubriek 4.4 *Onderdrukking van de hematopoëse en Preventie van hematologische toxiciteit*

² Zie rubriek 4.4 *Epilepsie*

³ Zie rubriek 4.4 *Voorzorgsmaatregelen voor sulfamiden*

De algemene voorzorgen en het aangepaste gebruik van pyrimethamine staan beschreven in rubriek 4.2.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
 Afdeling Vigilantie
 Postbus 97
 1000 Brussel
 Madou
 Website: www.eenbijwerkingmelden.be
 e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Chronische overdosering kan oorzaak zijn van beenmergonderdrukking (bijvoorbeeld: megaloblastische anemie, leukopenie, trombocytopenie) als gevolg van een tekort aan foliumzuur (zie rubriek 4.4). Zeer zware dosissen kunnen braken en convulsies veroorzaken. Ataxie, beven en ademhalingsdepressie kunnen eveneens voorkomen.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het vrijmaken van de luchtwegen en de behandeling van convulsies dienen te worden genomen.

Voor een optimale diurese dient voldoende vloeistof te worden toegediend.

Om een mogelijk foliumzuurtekort tegen te gaan dient calciumfolinaat gegeven te worden tot de intoxicatiesymptomen verdwenen zijn. Het kan 7 tot 10 dagen duren vooraleer de leukopenie duidelijk wordt, derhalve dient de behandeling met calciumfolinaat zolang te duren.

De verdere aanpak moet zijn zoals klinisch geïndiceerd of zoals is aanbevolen door het nationaal antigifcentrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: antiparasitaire middelen, diaminopyrimidinen, ATC-code: P01B D01.

Werkingsmechanisme

De antiparasitaire activiteit van pyrimethamine is het gevolg van de specifieke activiteit op het metabolisme van foliumzuur in de parasieten *Plasmodium* en *Toxoplasma*. Het middel inhibeert competitief het dihydrofolaat-reductase met een duidelijk hogere affiniteit voor het protozoaire enzym dan voor het menselijke enzym.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pyrimethamine wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd uit de maagdarmltractus. Over het algemeen worden de maximale plasmaconcentraties 2 tot 4 uur na toediening bereikt, en die kunnen sterk variëren van de ene persoon tot de andere. De concentraties variëren van 260 tot 1411 ng/ml na toediening van een dagelijkse orale dosis van 25 mg.

Distributie

Ongeveer 80 tot 90% van het pyrimethamine is gebonden aan plasma-eiwitten.

Pyrimethamine concentreert zich vooral in de nieren, de longen, de lever en de milt.

Bij aidspatiënten die een dagelijkse dosis pyrimethamine krijgen, bedragen de concentraties in het cerebrospinale vocht 1/5 van de plasmaconcentraties.

Pyrimethamine gaat door de placentabarrière. Pyrimethamine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

Pyrimethamine wordt vooral door de lever gemetaboliseerd. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 85 uur. Pyrimethamine wordt langzaam uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

In bacteriële tests bleek pyrimethamine niet mutageen te zijn in de Ames-test met *Salmonella*.

Daarentegen werd het DNA beschadigd in de herstelltest met *Escherichia coli*.

Andere *in-vitro*gegevens wijzen erop dat pyrimethamine een mutagene activiteit induceert in lymfoomcellen bij muizen in afwezigheid maar niet in aanwezigheid van metabole activatie.

Pyrimethamine heeft ook een clastogene activiteit in lymfocyten van zoogdieren in afwezigheid van metabole activatie.

Na een intraperitoneale toediening induceert pyrimethamine een beschadiging van de chromosomen in de kiemcellen van mannelijke knaagdieren. Studies met somatische cellen (tests met microkern) zijn evenwel negatief of niet-conclusief. Studies na orale toediening van pyrimethamine bij knaagdieren hebben negatieve resultaten opgeleverd voor de kiemcellen van vrouwelijke dieren en voor de cellen van het beenmerg en van het perifere bloed bij mannelijke en vrouwelijke dieren.

Carcinogeniciteit

Een studie uitgevoerd bij muizen (behandeld met 500 of 1000 ppm pyrimethamine in de voeding, 5 dagen per week gedurende 78 weken) heeft op geen enkel teken van carcinogeniciteit bij wijfjes gewezen. De overleving van de mannelijke muizen heeft het niet mogelijk gemaakt de carcinogeniciteit bij mannelijke dieren te evalueren.

Een soortgelijke studie bij ratten behandeld met 200 of 400 ppm pyrimethamine heeft op geen enkel teken van carcinogeniciteit gewezen.

Teratogeniciteit

Bij 15 muizen behandeld met een éénmalige intragastrische toediening van pyrimethamine (50 mg/kg lichaamsgewicht) op de eerste dag van de dracht, werd geen enkele wijziging van de vroegtijdige ontwikkeling van de embryo's waargenomen. De ontwikkeling van de embryo's van muizen en ratten in kweek werd evenwel ernstig en op dosisafhankelijke wijze vertraagd door pyrimethamine. Pyrimethamine bleek op dosisafhankelijke wijze teratogeen te zijn bij knaagdieren en bij Gottingen-minivarkentjes.

Andere studies uitgevoerd bij ratten na toediening van 1 mg/kg of 10 mg/kg lichaamsgewicht, wezen op een inhibitie van bepaalde ontwikkelingsprocessen, maar zonder enig teratogeen effect.

Pyrimethamine was niet teratogeen bij konijnen in dosissen tot 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag, toegediend op de dagen 6 tot 18 van de dracht. Pyrimethamine verminderde gevoelig de vroegtijdige celdeling in de embryo's van konijnen maar de implantatie en de foetale ontwikkeling waren normaal.

Vruchtbaarheid

Een studie met ratten behandeld met 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 6 weken, wees op een vermindering van de concentratie van spermatozoa en van het gewicht van de testikels, maar zonder invloed op de vruchtbaarheid. In een studie met muizen behandeld met 200 mg/kg/dag gedurende 50 dagen, werd een omkeerbare uitval van de spermatogenese vastgesteld. Deze dosis is evenwel veel hoger dan de therapeutische dosissen bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Gehydrolyseerd zetmeel
Magnesiumstearaat
Natriumdocusaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 tabletten in thermisch gevormde PVC-PVDC/kindveilige folieblisterverpakking met aluminium lidding.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

BE058396

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 mei 1962

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Goedkeuring: 12/2023