

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis, aërosol, oplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis (uit het doseerventiel) bevat 21 microgram ipratropiumbromide monohydraat, overeenkomend met 20 microgram watervrij ipratropiumbromide. Dit komt overeen met een afgegeven dosis (uit de houder) van 17 microgram ipratropiumbromide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke afgemeten dosis (uit het doseerventiel) bevat 8,42 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis is een luchtwegverwijder die is geïndiceerd voor de behandeling van reversibel bronchospasme. Bij chronische obstructieve longziekte (COPD) is het geïndiceerd al naar gelang de behoefte of op regelmatige basis om symptomen te voorkomen of te verminderen. Bij astma kan het gebruikt worden als alternatief voor kortwerkende  $\beta$ 2-agonisten als  $\beta$ 2-agonisten niet verdragen worden.

Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis is geïndiceerd voor kinderen van 6-12 jaar, adolescenten en volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen (met inbegrip van ouderen):*

Meestal 1 à 2 pufjes driemaal tot viermaal per dag, hoewel sommige patiënten tot 4 pufjes per keer nodig kunnen hebben voor een optimaal resultaat in een vroeg stadium van de behandeling.

*Pediatrische patiënten*

- 6-12 jaar:  
Meestal 1 à 2 pufjes driemaal daags.

- Jonger dan 6 jaar:

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ipratropiumbromide bij kinderen jonger dan 6 jaar. Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis dient uitsluitend te worden gebruikt op medisch advies en onder toezicht van een volwassene.

Over het algemeen dient een dagelijkse dosis van 12 inhalaties (inademingen) niet te worden overschreden.

Als de behandeling geen significante verbetering oplevert, als de toestand van de patiënt verslechtert of als duidelijk wordt dat de patiënt niet voldoende op de behandeling reageert, dient medisch advies te worden ingewonnen. In geval van acute of snel verergerende dyspneu (moeite met ademen) dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd.

*Behandeling van acute, ernstige astma exacerbaties*

Ipratropiumbromide toegediend met een voorzetskamer kan worden toegevoegd aan kortwerkende, bronchodilatoren voor inhalatie om acute, ernstige astma exacerbaties in een thuisituatie te behandelen. Beide bronchodilatoren moeten worden toegediend met een voorzetskamer. Voor verdere voorwaarden en behandelingsaanbevelingen wordt verwezen naar de lokale richtlijnen.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

De juiste toediening van ipratropiumbromide uit de inhalator is van essentieel belang voor een succesvolle behandeling. Zie de patiëntenbijsluiters voor uitgebreide gebruiksinstructies.

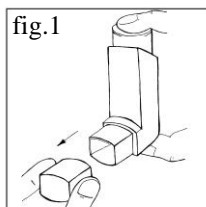
Het busje dient tweemaal te worden ingedrukt om twee afgemeten pufjes in de lucht te spuiten wanneer de inhalator voor het eerst wordt gebruikt of als hij 3 dagen of langer niet is gebruikt, om er zeker van te zijn dat hij goed werkt en klaar is voor gebruik.

Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis bevat een oplossing en het is daarom niet nodig de inhalator vóór gebruik te schudden.

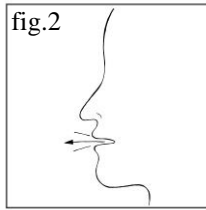
Voor optimale resultaten dient de inhalator vóór gebruik op kamertemperatuur te zijn. Als de inhalator erg koud is, neem dan het metalen busje uit de plastic houder en verwarm het voor gebruik ten minste 2 minuten tussen uw handen. Gebruik nooit iets anders om het busje op te warmen.

De volgende instructies dienen bij ieder gebruik van de inhalator te worden gevolgd:

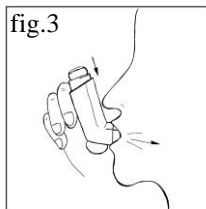
- 1 Verwijder het beschermdopje van het mondstuk (fig. 1).



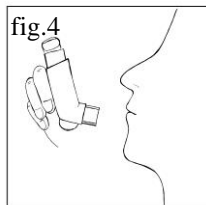
- 2 Houd de inhalator ondersteboven zodat de onderkant van het busje naar boven wijst (fig. 1). Plaats uw duim op de onderkant onder het mondstuk en uw wijsvinger/middelvinger bovenop de inhalator. Adem zo ver mogelijk uit, maar adem niet in het mondstuk (fig. 2).



- 3 Plaats het mondstuk in uw mond tussen uw tanden, zonder erop te bijten, en sluit uw lippen er stevig omheen.
- 4 Adem langzaam en diep in, en druk tegelijkertijd stevig op de bovenkant van de inhalator; hierdoor wordt één afgemeten dosis afgegeven (fig 3).



- 5 Houd gedurende 10 seconden uw adem in, of zo lang als u kunt (fig. 4). Neem vervolgens het mondstuk uit uw mond en adem langzaam uit.



- Als een tweede pufje nodig is, wacht dan ten minste één minuut en herhaal vervolgens stap 2 t/m 5.
- 6 Zet na gebruik altijd het beschermdopje weer terug op het mondstuk.

Mensen met zwakke handen vinden het misschien makkelijker om de inhalator met twee handen vast te houden. Plaats in dat geval uw wijsvingers bovenop de inhalator en beide duimen op de onderkant van het mondstuk.

De inhalator kan worden gebruikt in combinatie met de Aerochamber Plus™ voorzetkamer. Dit kan handig zijn voor patiënten die het moeilijk vinden om in te ademen en tegelijkertijd de inhalator in te drukken (bijv. kinderen of ouderen).

Het busje is niet transparant. Het is daarom niet mogelijk om te zien wanneer het leeg is. De inhalator geeft 200 inhalaties af. Wanneer deze allemaal zijn gebruikt (meestal na 3 à 4 weken regelmatig gebruik), kan het lijken of de inhalator nog steeds een kleine hoeveelheid vloeistof bevat. De inhalator

dient echter toch te worden vervangen, om er zeker van te zijn dat elke afgemeten dosis de juiste hoeveelheid geneesmiddel bevat.

#### WAARSCHUWING:

Het plastic mondstuk is speciaal ontworpen voor gebruik met Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis, om er zeker van te zijn dat elke afgemeten dosis de juiste hoeveelheid geneesmiddel bevat. Het mondstuk mag nooit worden gebruikt met een andere afgemeten dosis inhalator en omgekeerd mag Ipratropiumbromide Sandoz 20 microgram/dosis niet worden gebruikt met een ander mondstuk dan bij dit product is bijgeleverd.

#### Reiniging

Het mondstuk dient altijd schoon te worden gehouden. Om het mondstuk te reinigen moeten het busje en het beschermdopje worden verwijderd. Het mondstuk dient vervolgens in warm water met wat afwasmiddel te worden gewassen en afgespoeld. Het moet aan de lucht worden gedroogd zonder het te verwarmen. De kleine opening in het mondstuk moet zorgvuldig worden uitgespoeld. Als het mondstuk droog is, kunnen het busje en het beschermdopje weer worden teruggezet. Het is belangrijk de inhalator regelmatig te reinigen. Dit dient ten minste eenmaal per week te gebeuren, omdat de inhalator anders mogelijk niet naar behoren functioneert.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na gebruik van ipratropiumbromide die zich hebben geuit als urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasme, orofaryngeaal oedeem en anafylaxie.

##### Oculaire klachten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aanleg voor een nauwe kamerhoekglaucoom, alhoewel het optreden van systemische anticholinerge bijwerkingen bij deze toedieningsweg uiterst onwaarschijnlijk is.

Er zijn enkele oculaire klachten gemeld (o.a. mydriasis, verhoogde oogdruk, nauwe kamerhoekglaucoom, oogpijn) wanneer ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta2-sympathicomimeticum in de ogen was gekomen.

Pijn of ongemak in de ogen, wazig zicht, visuele halo's of gekleurde beelden gepaard gaande met rode ogen vanwege conjunctivale congestie en cornea-oedeem kunnen tekenen zijn van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Mocht zich een combinatie van deze symptomen ontwikkelen, dan moet een behandeling met miotische druppels worden gestart en onmiddellijk specialistisch advies worden ingewonnen.

Patiënten dienen dus goed geïnstrueerd te worden over het goede gebruik van ipratropium bromide.

Ipratropium bromine wordt handmatig via een mondstuk toegediend, waardoor het risico dat er nevel in de ogen komt beperkt is. Toch is voorzichtigheid geboden om te voorkomen dat er nevel in de ogen terechtkomt.

#### Langzaam begin van de werking

Bij aanvang van de behandeling moeten patiënten te worden verteld dat ipratropiumbromide langzamer begint te werken dan geïnhaleerde sympathicomimetische luchtwegverwijders.

#### Paradoxe bronchospasmen

Zoals met alle inhalatiegeneesmiddelen, kan Ipratropiumbromide Sandoz leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Ipratropiumbromide Sandoz onmiddellijk worden stopgezet en te worden vervangen door een alternatieve therapie.

#### Effect op de nieren en urinewegen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande obstructies in het urine-afvoersysteem (bv. prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals), alhoewel het optreden van systemische anticholinerge bijwerkingen bij deze toedieningsweg uiterst onwaarschijnlijk is.

#### Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen

Patiënten met cystische fibrose kunnen een verhoogde kans op gastro-intestinale motiliteitsstoornissen hebben.

#### Ipratropiumbromide Sandoz bevat ethanol

Dit middel bevat 8,42 mg alcohol (ethanol) per elke afgemeten dosis (uit het doseerventiel), overeenkomend met 168,4 mg/ml (16,84 % w/v). De hoeveelheid per afgepaste dosis (uit het doseerventiel) in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Chronisch gebruik van ipratropiumbromide gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt chronisch gebruik van ipratropiumbromide gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

Er zijn aanwijzingen dat toediening van ipratropiumbromide met bèta-adrenerge werkzame stoffen en xanthine-preparaten een additief effect kan hebben op de luchtwegverwijding.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het gebruik van ipratropiumbromide tijdens de zwangerschap.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Ipratropiumbromide mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit strikt geïndiceerd is.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of ipratropiumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar het is onwaarschijnlijk dat ipratropiumbromide de zuigeling in belangrijke mate zal bereiken. Het gebruik van ipratropiumbromide tijdens het geven van borstvoeding kan daarom worden overwogen.

#### Vruchtbaarheid

Onderzoeken met dieren wijzen niet op een ongewenst effect van ipratropiumbromide op de vruchtbaarheid. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van ipratropiumbromide.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen er echter wel op te worden gewezen dat ze tijdens behandeling met ipratropiumbromide last kunnen krijgen van bijwerkingen zoals duizeligheid, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zicht. Indien patiënten last krijgen van bovengenoemde bijwerkingen, dienen ze mogelijk gevaarlijke handelingen zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Veel van de genoemde bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van ipratropiumbromide. Net als bij alle andere inhalatietherapieën het geval is, kan ipratropiumbromide symptomen van plaatselijke irritatie veroorzaken. Bijwerkingen zijn geïdentificeerd op basis van gegevens van klinische onderzoeken en farmacovigilantie tijdens gebruik na goedkeuring van het geneesmiddel.

De bijwerkingen die het vaakst werden gerapporteerd in klinische onderzoeken, waren hoofdpijn, keelirritatie, hoesten, droge mond, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen (waaronder constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie, volgens onderstaande indeling: vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Anafylactische reactie	Soms
	Angio-oedeem	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
Oogaandoeningen	Wazig zicht	Soms
	Mydriasis	Soms
	Toegenomen intra-oculaire druk	Soms
	Glaucoom	Soms
	Oogpijn	Soms
	Visuele halo's	Soms
	Conjunctivale hyperemie	Soms
	Cornea-oedeem	Soms
	Accommodatiestoornis	Zelden

Hartaandoeningen	Palpataties	Soms
	Supraventriculaire tachycardie	Soms
	Atriumfibrillatie	Zelden
	Snellere hartslag	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelirritatie	Vaak
	Hoesten	Vaak
	Bronchospasme	Soms
	Paradoxaal bronchospasme	Soms
	Laryngospasme	Soms
	Faryngeaal oedeem	Soms
	Droge keel	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Vaak
	Oedeem in de mond	Soms
	Smaakstoornissen	Soms
	Misselijkheid	Vaak
	Gastro-intestinale motiliteitsstoornis	Vaak
	Diarree	Soms
	Constipatie	Soms
	Braken	Soms
	Stomatitis	Soms
	Mond oedeem	Soms
	Smaakveranderingen	Soms
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag
Pruritus		Soms
Urticaria		Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	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 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen symptomen gezien die specifiek zijn voor overdosering. Gezien de grote therapeutische breedte en de topicale toediening van ipratropiumbromide zijn er geen ernstige anticholinerge symptomen te verwachten. Net als bij andere anticholinergica zijn een droge mond, visuele accommodatiestoornissen en tachycardie de te verwachten symptomen en tekenen van een overdosering.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatiemiddelen, anticholinergica, ATC-code: R03B B01

Onderzoeken met een behandelingsduur van maximaal drie maanden waaraan volwassen patiënten met astma en COPD en kinderen met astma deelnamen en waarin een HFA-formulering en een CFC-formulering zijn vergeleken, hebben uitgewezen dat beide formuleringen therapeutisch equivalent zijn.

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympathicolytische) eigenschappen. Preklinisch onderzoek duidt erop dat ipratropiumbromide vagaal gemedieerde reflexen remt door de werking van acetylcholine (de transmitterstof die vrijkomt uit de nervus vagus) tegen te werken. Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire concentratie van  $Ca^{2+}$  die wordt veroorzaakt door interactie tussen acetylcholine en de muscarinereceptor op glad spierweefsel van de bronchi. De afgifte van  $Ca^{2+}$  wordt gemedieerd door het 'second messenger'-systeem dat bestaat uit IP3 (inositoltrifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

De luchtwegverwijding na inhalatie van ipratropiumbromide wordt geïnduceerd door lokale concentraties van de werkzame stof die voldoende zijn voor een anticholinerg effect op het gladde spierweefsel van de bronchi, en niet door systemische concentraties van de werkzame stof.

In klinische onderzoeken met afgemeten dosis inhalators bij patiënten met aan astma of COPD gerelateerd reversibel bronchospasme trad binnen 15 minuten een significante verbetering op van de longfunctie (toename van FEV<sub>1</sub> met 15% of meer); piekwaarden werden binnen 1-2 uur bereikt en hielden ongeveer 4 uur aan.

Preklinisch en klinisch bewijs duidt niet op schadelijke effecten van ipratropiumbromide op de slijmsecretie in de luchtwegen, mucociliaire klaring of gasuitwisseling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Het therapeutische effect van ipratropiumbromide wordt bereikt door lokale werking in de luchtwegen. Het tijdsverloop van luchtwegverwijding loopt niet parallel aan dat van de systemische farmacokinetiek.

Na inhalatie komt 10 tot 30% van een dosis over het algemeen in de longen terecht, afhankelijk van de formulering, het hulpmiddel en de inhalatietechniek. Het overgrote deel van de dosis wordt doorgeslikt en gaat door het maag-darmkanaal.

Na orale inhalatie wordt het werkzaam bestanddeel zeer snel opgenomen. De piekplasmaconcentratie wordt in 10-20 minuten na inhalatie bereikt.

De totale systemische biologische beschikbaarheid van orale en inhalatie dosis wordt geschat op respectievelijk 2% en 7 tot 28%. Het deel van de dosis ipratropium dat wordt ingeslikt draagt daarom niet wezenlijk bij aan de systemische blootstelling.

Er is een twee-fase farmacokinetische cross-over studie uitgevoerd met gezonde vrijwilligers, waarbij de systemische blootstelling aan ipratropium vergeleken werd na inhalatie van Ipratropiumbromide Sandoz en Atrovent®, beide met en zonder het gebruik van de AeroChamber Plus® voorzetskamer. De 90% betrouwbaarheidsintervallen voor C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-t</sub> vallen binnen de standaard norm van 80-125%. Dit toont aan dat Ipratropiumbromide Sandoz en Atrovent® met en zonder het gebruik van de AeroChamber Plus® voorzetskamer equivalent aan elkaar zijn. Het gebruik van de de AeroChamber Plus® voorzetskamer zorgt bij gezonde vrijwilligers voor een toename van de gemiddelde systemische



(wat overeenkomt met pulmonaire absorptie) biologische beschikbaarheid van ipratropium met 50% in vergelijking met toediening via alleen de pMDI (Pressurized Metered Dose Inhaler).

#### Distributie

De farmacokinetische parameters voor het werkzaam bestanddeel zijn berekend op basis van plasmaspiegels na intraveneuze toediening. Plasmaspiegels van ipratropiumbromide vertoonden een snelle afname en een bifasisch verloop. Het distributievolume ( $V_z$ ) is 338 L (overeenkomend met  $\pm 4,6$  L/kg). De plasma-eiwitbinding van ipratropiumbromide is gering (minder dan 20%). Niet-klinische gegevens tonen aan dat het quaternaire ipratropiumamine de placenta of de bloed-hersenbarrière niet passeert.

#### Biotransformatie

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door conjugatie (40%), terwijl na inhalatie ongeveer 77% van de systemisch beschikbare dosis wordt gemetaboliseerd door esterhydrolyse (41%) en conjugatie (36%).

De bekende metabolieten, die worden gevormd door middel van hydrolyse, dehydratie of eliminatie van de hydroxymethylgroep in de functionele tropinezuurgroep, tonen erg weinig tot geen affiniteit voor de muscarinereceptor en dienen als onwerkzaam te worden beschouwd.

#### Eliminatie

De halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase bedroeg ongeveer 1,6 uur. De totale klaring van het werkzaam bestanddeel is 2,3 L/minuut. Ongeveer 40% van de klaring is renaal (0,9 L/min.). Na inhalatie van ipratropiumbromide-aerosol was de cumulatieve renale klaring van ipratropiumbromide gedurende 24 uur ongeveer 12%.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, reproductiestudies (toediening na inhalatie), genotoxiciteit en carcinogeniteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

1,1,1,2-Tetrafluorethaan  
Watervrij ethanol  
Gezuiverd water  
Watervrij citroenzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet blootstellen aan direct zonlicht.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren beneden 30°C.

Het spuitbusje bevat onder druk staande vloeistof. Niet blootstellen aan temperaturen boven de 50°C.

Maak het spuitbusje niet kapot en verbrand het niet, ook al lijkt het leeg te zijn.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Roestvrijstalen spuitbusje van 19 ml met een doseerventiel van 50 µl en een transparante plastic houder voorzien van een mondstuk met een groen beschermdopje.

Het doseerventiel bevat aluminium, roestvrij staal, polyester en EPDM (ethyleenpropyleendieenmonomeer) polymeer.

Elk spuitbusje bevat 200 inhalaties.

Verpakkingsgrootte:

1, 2, 3, 4, 5, 610 spuitbusjes

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**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 114333

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2015

Datum van laatste verlenging: 19 januari 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.2 en 5.3: 28 april 2022.