

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sativex, spray voor oromucosaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

38-44 mg en 35-42 mg van twee extracten (als zachte extracten) van *Cannabis sativa* L., folium cum flore (cannabisblad en -bloem), wat overeenkomt met 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol en 25 mg cannabidiol.

Extractiemiddel: vloeibare kooldioxide.

Elke verstuiwing van 100 microliter bevat:

2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en 2,5 mg cannabidiol (CBD) van *Cannabis sativa* L.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

elke 100 microliter verstuiwing bevat tot 40 mg ethanol.

elke 100 microliter verstuiwing bevat 52 mg Propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Spray voor oromucosaal gebruik; oplossing.

Een gele/bruine oplossing in een spuitbus.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sativex is aangewezen als behandeling voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sativex is alleen voor oromucosaal gebruik.

Sativex is bedoeld om gebruikt te worden naast de huidige medicatie tegen spasticiteit van de patiënt.

De behandeling dient te worden gestart en begeleid door een arts-specialist met vakkennis in de behandeling van deze patiëntenpopulatie.

Volwassenen:

De spuitbus dient vóór gebruik te worden geschud en de verstuiwer dient op verschillende plaatsen op het oromucosaal oppervlak te worden gericht, waarbij de toedieningsplaats veranderd wordt bij elk gebruik van het product.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat het tot 2 weken kan duren voordat de optimale dosis wordt gevonden en dat bijwerkingen tijdens deze periode kunnen optreden, meestal duizeligheid. Deze

bijwerkingen zijn meestal mild en verdwijnen na een paar dagen. Artsen dienen echter, afhankelijk van de ernst en intensiteit ervan, te overwegen om de huidige dosis te blijven gebruiken, de dosis te verminderen of de behandeling, tenminste tijdelijk, te onderbreken.

Om de variabiliteit van de biologische beschikbaarheid bij de individuele patiënt te minimaliseren, dient de toediening van Sativex zoveel mogelijk te worden gestandaardiseerd met betrekking tot eten (zie rubriek 4.5). Bovendien kan bij starten of stoppen van sommige concomitante medicinale producten een nieuwe dosistitratie nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Titratieperiode:

Een titratieperiode is vereist om de optimale dosis te bereiken. Het aantal verstuiwingen en de timing ervan zal van patiënt tot patiënt verschillen.

Het aantal verstuiwingen dient elke dag te worden verhoogd volgens het schema in onderstaande tabel. De namiddag-/avonddosis dient op een moment tussen 16 uur en bedtijd genomen te worden. Als begonnen wordt met de ochtenddosis, dient deze op een moment tussen het wakker worden en 12 uur 's middags genomen te worden. De patiënt kan de dosis langzaam blijven verhogen met 1 verstuiwing per dag, met een maximum van 12 verstuiwingen per dag, tot het moment dat de symptomen optimaal verlicht worden. Men dient tussen de verstuiwingen tenminste 15 minuten te wachten.

Dag	Aantal verstuiwingen 's ochtends	Aantal verstuiwingen 's avonds	(Totaal aantal verstuiwingen per dag)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Onderhoudsperiode:

Na de titratieperiode is het advies aan patiënten om de bereikte optimale dosis te blijven gebruiken. De gemiddelde dosis bij klinisch onderzoek voor patiënten met multiple sclerose is acht verstuiwingen per dag. Zodra de optimale dosis is bereikt, kunnen patiënten de dosissen over de dag verspreiden volgens de individuele respons en tolerantie. Opnieuw titreren naar boven of naar beneden kan aangewezen zijn als er veranderingen zijn in de ernst van de toestand van de patiënt, veranderingen in de medicatie die tegelijk wordt genomen of als er storende bijwerkingen ontstaan. Doses van meer dan 12 verstuiwingen per dag worden niet aanbevolen.

Beoordeling door de arts

Alvorens met de behandeling te beginnen dient er een grondige evaluatie te zijn van de ernst van de spasticiteitsgerelateerde symptomen en van de respons op standaard medicatie tegen spasticiteit. Sativex is alleen aangewezen voor patiënten met matige tot ernstige spasticiteit die niet adequaat

reageren op andere medicatie tegen spasticiteit. De reactie van de patiënt op Sativex dient na een behandeling van vier weken te worden beoordeeld. Als er tijdens deze eerste proefbehandelingsperiode geen klinisch significante verbetering wordt gezien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen, dient de behandeling te worden stopgezet. In de klinische studies was dit gedefinieerd als een verbetering van tenminste 20% wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen op een door patiënten gerapporteerde numerieke scoreschaal van 0-10 (zie rubriek 5.1). De waarde van een langdurige behandeling dient periodiek opnieuw te worden geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

Sativex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij kinderen en adolescenten met hersenverlamming of traumatisch letsel van het centraal zenuwstelsel toonde geen effect. De gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Ouderen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten, alhoewel patiënten tot 90 jaar oud wel werden geïncludeerd in de klinische studies. Aangezien oudere patiënten echter sneller sommige bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel zouden kunnen ontwikkelen, dient men voorzichtig te zijn wat betreft persoonlijke veiligheid bij activiteiten zoals het bereiden van warm eten of warme dranken.

Patiënten met ernstige lever- of nierstoornissen

Er zijn geen gegevens met meervoudige dosering beschikbaar bij personen met leverinsufficiëntie. Sativex kan worden toegediend aan patiënten met milde leverinsufficiëntie zonder aanpassing van de dosis. Toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt afgeraden vanwege het ontbreken van informatie over de mogelijkheid van accumulatie van THC en CBD met chronische dosering (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In deze subpopulaties kunnen de effecten van Sativex echter versterkt of verlengd zijn. Frequent klinische evaluatie door een clinicus wordt aanbevolen bij deze patiëntpopulaties

4.3 Contra-indicaties

Contra-indicaties voor Sativex zijn:

- Overgevoeligheid voor cannabinoïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende of vermoede schizofrenie in het verleden of in de familie, of een andere psychotische ziekte; ernstige persoonlijkheidsstoornissen in het verleden of andere ernstige psychische stoornissen met uitzondering van depressie wegens de onderliggende toestand.
- Het geven van borstvoeding (wegens de waarschijnlijk aanzienlijke hoeveelheden cannabinoïden in de moedermelk en de mogelijke schadelijke gevolgen voor de ontwikkeling van zuigelingen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er wordt regelmatig milde of matige duizeligheid gerapporteerd. Deze komt het vaakst voor tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

Sativex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar wegens het ontbreken van veiligheids- en werkzaamheidsgegevens.

Er zijn veranderingen in polsslag en bloeddruk waargenomen na het starten met de initiële dosis. Daarom is het essentieel om voorzichtig te zijn tijdens de eerste dosistitratie. Er is waargenomen dat mensen zijn flauwgevallen bij gebruik van Sativex. Gebruik van Sativex wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekten. Na toediening van maximaal 18 verstuiwingen Sativex tweemaal per dag bij gezonde vrijwilligers waren er echter geen klinisch relevante veranderingen in de QTc-, PR- of QRS-intervalduur, hartslag of bloeddruk.

Totdat meer informatie beschikbaar is, dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van patiënten die in het verleden epilepsie of terugkerende aanvallen hebben gehad.

Er zijn psychische symptomen zoals angst, illusies, gemoedsveranderingen en paranoïde ideeën gerapporteerd tijdens behandelingen met Sativex. Deze zijn waarschijnlijk het gevolg van tijdelijke effecten in het centraal zenuwstelsel, de ernst ervan is in het algemeen mild tot matig en ze worden goed verdragen. De verwachting is dat deze afnemen bij het verminderen of onderbreken van de Sativex-medicatie.

Disoriëntatie (of verwarring), hallucinaties en waandenkbeelden of tijdelijke psychotische reacties zijn ook gerapporteerd en in een paar gevallen kon een causaal verband tussen toediening van Sativex en zelfmoordgedachten niet worden uitgesloten. In al deze omstandigheden dient Sativex onmiddellijk te worden stopgezet en dient de patiënt onder toezicht te blijven totdat het symptoom volledig verdwenen is.

Er is een kans dat patiënten wiens spasticiteit is verminderd en wiens spiersterkte onvoldoende is om een houding of loopbeweging vast te houden vaker omvallen. Naast de grotere kans op omvallen, kunnen de ongewenste effecten van Sativex op het centraal zenuwstelsel, in het bijzonder bij oudere patiënten, mogelijk verschillende aspecten van de persoonlijke veiligheid beïnvloeden, zoals bij het bereiden van eten en warme dranken.

Er is weliswaar een theoretische kans dat er een additief effect optreedt bij spierontspanners zoals baclofen en benzodiazepines, waarbij de kans op omvallen groter wordt, maar dit is niet waargenomen bij klinisch onderzoek met Sativex. Men dient patiënten echter wel voor deze mogelijkheid te waarschuwen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Sativex kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Sativex. Het is op dit moment onbekend of Sativex de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen, en daarom moeten vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken gedurende de duur van de behandeling en gedurende drie maanden na het staken van de behandeling (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Zwangerschap en borstvoeding: zie rubriek 4.6

Patiënten die in het verleden drugs hebben misbruikt kunnen ook eerder geneigd zijn om Sativex te misbruiken (zie rubriek 5.1).

Het abrupt stoppen van een langdurige Sativex-behandeling heeft niet geleid tot een consistent patroon of tijdsprofiel van afkicksymptomen; de consequenties zijn waarschijnlijk beperkt tot tijdelijke slaap-, emotie- of eetluststoornissen bij sommige patiënten. Er is geen toename in de dagelijkse dosering geobserveerd bij langdurig gebruik. Door patiënten zelf gerapporteerde 'roesniveaus' zijn laag. Om deze redenen is afhankelijkheid van Sativex onwaarschijnlijk.

Er zijn bijwerkingen gerapporteerd die in verband kunnen worden gebracht met de toedieningsweg van het geneesmiddel. Reactietypes met betrekking tot toedieningsplaats bestonden meestal uit mild tot matig prikken op het moment van toedienen. Gebruikelijke reacties met betrekking tot toedieningsplaats zijn onder andere pijn op de toedieningsplaats, pijn en een ongemakkelijk gevoel in de mond, dysgeusie, mondzweren en glossodynie. Er zijn twee gevallen van mogelijke leukoplakie waargenomen, maar geen ervan is histologisch bevestigd; een derde geval had hier niets mee te maken. Als gevolg hiervan dient men patiënten die ongemak of zweren op de toedieningsplaats van het geneesmiddel waarnemen te adviseren om de toedieningsplaats in de mond te variëren en niet te blijven spuiten op pijnlijk of ontstoken slijmvlies. Regelmatige inspectie van het mondslijmvlies

wordt ook aanbevolen bij langdurige toediening. Als wondjes of blijvende pijn worden waargenomen, dient het geneesmiddel te worden stopgezet totdat dit volledig verdwijnt.

Patiënten dienen worden ingelicht dat, als zij naar een ander land reizen, het mogelijk illegaal is om dit geneesmiddel mee te nemen naar sommige landen. Ze dienen te worden aangemoedigd om de wettelijke status ervan te controleren alvorens met Sativex op reis te gaan.

Hulpstoffen

Elke 100 microliter Sativex bevat tot 40 mg ethanol, overeenkomend met 50% v/v ethanol. Dit is ongeveer 480 mg voor een maximale dagdosis (voor een volwassene van 70 kg), overeenkomend met ongeveer 10 ml bier of 5 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen waarneembare werking hebben.

Dit geneesmiddel bevat 52 mg propyleenglycol in elke 100 microliter verstuiving.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van Sativex op andere geneesmiddelen

In vitro werd waargenomen dat Sativex een reversibele remmer van CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 en 2C19 was bij concentraties die veel hoger waren dan de waarschijnlijkheden die klinisch zouden worden bereikt. In vitro-onderzoeken hebben ook aangetoond dat Sativex in klinisch relevante concentraties het potentieel heeft voor tijdafhankelijke remming van CYP3A4. De snelheid van de inactivatie van het CYP3A4-enzym zal naar verwachting snel zijn.

Gelijktijdige toediening van Sativex met andere CYP3A4-substraten kan resulteren in een verhoging van de plasmaconcentratie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Een herziening van het doseringsregime van dergelijke medicatie wordt aangeraden.

Gegevens afkomstig van een *in vitro* CYP-inductie-onderzoek toonden aan dat plasmaconcentraties van THC en CBD die na toediening van klinische dosissen van Sativex bereikt werden, voldoende kunnen zijn om inductie van CYP1A2 en CYP3A4 op mRNA-niveau te veroorzaken. Gelijktijdige toediening van Sativex met andere geneesmiddelen die door deze cytochroom P-450-enzymen gemetaboliseerd worden, kan de metabolisatie van deze andere middelen, zoals coumarinen, statines, bèta-blokkers en corticosteroiden, versnellen en hun activiteit verminderen. Indien gevoelige CYP-substraten tegelijk met Sativex toegediend worden, wordt aangeraden om hun doseringsschema te herzien.

UGT-enzymen

In een *in vitro* onderzoek werd gevonden dat Sativex de UGT-enzymen UGT1A9 en UGT2B7 remt bij concentraties die in de kliniek kunnen worden bereikt. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sativex met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die alleen door een van deze UGT's, of beide, worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld Propofol en bepaalde antivirale middelen). Patiënten met genetische glucuronidatiestoornissen (bijvoorbeeld de ziekte van Gilbert) kunnen verhoogde serumconcentraties van bilirubine vertonen en moeten voorzichtig worden behandeld wanneer Sativex gelijktijdig wordt toegediend.

Mogelijke Effecten van andere geneesmiddelen op Sativex

De twee belangrijkste bestanddelen van Sativex, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD), worden gemetaboliseerd door het cytochroom-P₄₅₀-enzymstelsel.

Cytochroom P-450-enzymremming

Gelijktijdige behandeling met de CYP3A4-remmer ketoconazol leverde een verhoogde C_{max} en AUC voor THC op (respectievelijk 1,2 en 1,8 maal), de primaire metaboliet ervan (respectievelijk 3 en 3,6 maal) en voor CBD (respectievelijk 2 en 2 maal). Derhalve kan het nodig zijn om een nieuwe

dosistitratie uit te voeren als een gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ritonavir, clarithromycine) wordt gestart of gestopt tijdens een behandeling met Sativex (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige behandeling van Sativex (4 verstuivingen) met de CYP2C9-remmer fluconazol (capsule van 200 mg) resulteerde in een toename van de gemiddelde THC C_{max} van 22% en een gemiddelde AUC van 32%. Blootstelling aan de metaboliet 11-OH-THC nam ook met respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 2,5-voudig toe voor respectievelijk C_{max} en AUC, wat aangeeft dat fluconazol het daaropvolgende metabolisme kan remmen. De C_{max} van CBD steeg ook met ongeveer 40%, maar er was geen significante verandering in de AUC. Er was ook geen significante verandering in blootstelling aan 7-OH-CBD, hoewel een toename van de minder belangrijke circulerende metaboliet van CBD, 6-OH CBD werd opgemerkt (tot maximaal 2,2-voudig gebaseerd op C_{max} en AUC). De klinische relevantie van dit geneesmiddel-geneesmiddelinteractie is niet volledig duidelijk, maar voorzichtigheid is geboden wanneer Sativex gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP2C9-remmers, aangezien dit kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan THC, CBD en hun metabolieten.

Cytochroom P-450 enzyminductie

Na behandeling met de CYP3A4-activator rifampicine werd een verlaging van de C_{max} en AUC van THC (respectievelijk een verlaging van 40% en 20%), de primaire metaboliet ervan (respectievelijk 85% en 87%) en CBD (respectievelijk 50% en 60%) waargenomen. Een concomiterende behandeling met sterke enzyminductoren (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, Sint-Janskruid) moet dan ook, waar mogelijk, worden vermeden.. Indien een concomiterende behandeling nodig wordt geacht, wordt een zorgvuldige titratie aanbevolen, meer bepaald tijdens de eerste twee weken na stopzetting van de inductor.

Algemeen

U dient voorzichtig te zijn met slaapmiddelen, kalmeringsmiddelen en geneesmiddelen met een mogelijk kalmerende werking, aangezien er een bijkomend effect kan zijn op de sedatie en spierverslappende effecten.

Ondanks dat er niet meer ongewenste voorvallen waren met Sativex bij patiënten die reeds middelen tegen spasticiteit namen, is toch voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van Sativex en dergelijke geneesmiddelen, aangezien dit kan leiden tot verminderde spierspanning en -kracht, wat weer een grotere kans op vallen met zich meebrengt.

Sativex kan interactie vertonen met alcohol, waardoor de coördinatie, concentratie en het vermogen om vlug te reageren wordt beïnvloed. In het algemeen dienen alcoholische dranken te worden vermeden bij gebruik van Sativex, vooral in het begin van de behandeling of bij het veranderen van de dosis. Men dient patiënten te informeren dat, als zij alcohol drinken tijdens het gebruik van Sativex, de bijkomende effecten op het centraal zenuwstelsel hun rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken kunnen verstoren en de kans op vallen kunnen doen toenemen.

Hormonale anticonceptiva

Het is waargenomen dat Sativex in vitro geneesmiddelenmetaboliserende enzymen en transporters induceert.

Sativex kan de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva verminderen, en daarom moeten vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva, bijkomend een tweede barrièremethode te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende ervaring bij de mens m.b.t. de effecten van Sativex op de voortplanting. Hoewel er geen effect op de vruchtbaarheid is waargenomen, bleek bij onafhankelijk onderzoek bij dieren dat cannabinoïden de spermatogenese beïnvloeden (rubriek 5.3). Daarom dienen mannen en vrouwen in

de vruchtbare leeftijd betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken zolang de behandeling duurt en gedurende drie maanden nadat de behandeling is gestopt.

Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten worden geadviseerd om tijdens Sativex-therapie een aanvullende, niet-hormonale, betrouwbare barrièremethode voor geboortebeperking te gebruiken.

Zwangerschap

Sativex dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij ingeschat wordt dat het voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus en/of embryo.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamiek/toxicologische gegevens in dieren hebben excretie aangetoond van Sativex/metabolieten in melk (voor details zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Sativex mag niet worden gebruikt tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies bij knaagdieren was er geen behandelingseffect met Sativex bij mannetjes of vrouwtjes. Er was geen effect op de vruchtbaarheid van de nakomelingen van moeders die met Sativex werden behandeld.

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

Sativex kan bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Deze kunnen het beoordelingsvermogen en het vermogen om specialistische taken uit te voeren negatief beïnvloeden. Patiënten dienen geen auto te rijden, machines te bedienen of gevaarlijke activiteiten uit te voeren als ze ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel ondervinden, zoals duizeligheid of slaperigheid. Patiënten dienen te weten dat het bekend is dat Sativex een aantal gevallen van bewusteloosheid heeft veroorzaakt.

Dit geneesmiddel kan de cognitieve functie beïnvloeden en kan het vermogen van een patiënt om veilig te rijden beïnvloeden. Bij het voorschrijven van dit geneesmiddel moeten patiënten worden verteld:

- Het geneesmiddel heeft waarschijnlijk invloed op uw rijvaardigheid
- Rijd niet totdat u weet hoe het geneesmiddel op u van invloed is
- Controleer de nationale wetgeving om de vereisten voor autorijden te bepalen terwijl u onder invloed van dit geneesmiddel bent

4.8 Bijwerkingen

Het klinische programma voor Sativex omvat tot nu toe meer dan 1500 patiënten met MS in placebogecontroleerde onderzoeken en langdurige openlabel-onderzoeken waarbij sommige patiënten tot 48 verstuivingen per dag namen.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in de eerste vier blootstellingsweken zijn duizeligheid, wat meestal tijdens de initiële titratieperiode optreedt, en vermoeidheid. Deze reacties zijn meestal mild tot matig en verdwijnen binnen een paar dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2). Als het aanbevolen schema voor de dosistitratie werd gebruikt, kwam duizeligheid en vermoeidheid in de eerste vier weken veel minder vaak voor.

Hieronder staan de frequenties van de bijwerkingen met een plausibel verband met Sativex uit placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met MS volgens de systeemorgaanklassen (SOC) (sommige van deze bijwerkingen kunnen met de onderliggende ziekte te maken hebben).

MedDRA SOC	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1000 tot < 1/100
Infecties en parasitaire aandoeningen			keelholteontsteking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexia (inclusief verminderde eetlust), verhoogde eetlust	
Psychische stoornissen		depressie, disoriëntatie, dissociatie, euforische stemming	hallucinaties (ongespecificeerd, auditief, visueel), illusies, paranoia, zelfmoordgedachten, waanvoorstellingen*
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid	geheugenverlies, evenwichtsstoornissen, verstoorde aandacht, dysartrie, dysgeusie, lethargie, geheugenstoornissen, slaperigheid	syncope
Oogaandoeningen		wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo	
Hartaandoeningen			hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen			hoge bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			geïrriteerde keel
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		constipatie, diarree, droge mond, glossodynie, mondzweren, misselijkheid, ongemakkelijk gevoel in de mond, mondpijn, braken	buikpijn (bovenkant), orale mucosale verkleuring*, orale mucosale stoornissen, oraal mucosaal ontvellen*, stomatitis, tandverkleuring
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	pijn op de toedieningsplaats, asthenie, abnormaal gevoel, dronken gevoel, malaise	irritatie op toedieningsplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen	

* gerapporteerd bij langdurige openlabel-onderzoeken:

Er is een enkel geval van ventriculaire bigeminie gerapporteerd, maar dit hield verband met een acute allergie voor noten.

Zie ook rubrieken 4.4, 4.5 en 4.7.

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

Er is geen ervaring met opzettelijke overdosering van Sativex bij patiënten. Tijdens een diepgaand QT-onderzoek van Sativex bij 257 patiënten met 18 verstuiwingen die tweemaal daags over een periode van 20 minuten werden genomen, werden echter tekenen en symptomen van overdosering/vergiftiging waargenomen. Deze bestonden uit acute intoxicatie veroorzaakte CB₁ agonist-type reacties, waaronder duizeligheid, hallucinaties, waanvoorstellingen, paranoia, tachycardie of bradycardie met lage bloeddruk. Bij drie van de 41 patiënten die tweemaal daags 18 verstuiwingen kregen, manifesteerde zich dit als een tijdelijke toxische psychose die verdween bij het stopzetten van de behandeling. Tweeëntwintig patiënten die dit aanzienlijk veelvoud van de aanbevolen dosis kregen, voltooiden de 5-daagse onderzoeksperiode met succes.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica

ATC-code: N02BG10

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de verplichting uitgesteld om de resultaten van onderzoek met Sativex bij één of meer deelgroepen van de pediatrische populatie voor spasticiteit in te dienen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Werkingsmechanisme

Als onderdeel van het menselijk endocannabinoïdesysteem (ECS) vindt men cannabinoïdereceptoren, CB₁ en CB₂, vooral bij zenuwuiteinden, waar zij een rol spelen bij de retrograde regulering van de synaptische functie. THC treedt op als partiële agonist bij zowel de CB₁- als de CB₂-receptoren, waarbij het effect van de endocannabinoïden wordt nagebootst, hetgeen het effect van neurotransmitters kan moduleren (bv. vermindering van het effect van prikkelende neurotransmitters zoals glutamaat).

Bij diermodellen van MS en spasticiteit is aangetoond dat CB-receptoragonisten de stijfheid van ledematen verminderen en de motorische functie verbeteren. Deze effecten worden voorkomen door CB-antagonisten; CB₁-knockoutmuizen vertonen ernstigere spasticiteit. In het CREA-muismodel (chronische recidiverende experimentele autoimmuun-encefalomyelitis) zorgde Sativex voor een dosisafhankelijke afname van de stijfheid van de achterste ledematen.

Klinische ervaring

Sativex is bij meer dan 1500 patiënten met MS onderzocht voor doses tot 48 verstuiwingen/dag in gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 19 weken. In de cruciale onderzoeken om de werkzaamheid en veiligheid van Sativex te beoordelen voor de verbetering van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege Multiple Sclerose (MS) was de primaire werkzaamheidsmeting een numerieke scoreschaal (NSS) van 0 tot 10 punten, waarbij patiënten het gemiddelde niveau van hun spasticiteit aangaven in relatie tot de symptomen gedurende de laatste 24 uur, waarbij 0 geen spasticiteit betekent en 10 de ergst mogelijke spasticiteit.

In een eerste placebogecontroleerde fase-3-onderzoek gedurende een 6-weekse behandelingsperiode bereikte het verschil met de placebo een statistische significantie, maar het verschil tussen behandelingen van 0,5 tot 0,6 punten op de NSS van 0-10 punten had een twijfelachtige klinische

relevantie. In een respondentenanalyse reageerde 40% van de Sativex en 22% van de placebo op de behandeling met gebruik van het criterium dat de afname van de NSS-score meer dan 30% moest zijn. Een tweede 14-weekse fase-3-onderzoek toonde geen significant effect van de behandeling aan. Het verschil met de placebo voor de NSS-score was 0,2 punten.

Er werd gesteld dat een klinisch bruikbaar behandelingseffect bij sommige patiënten deels gemaskeerd kon zijn door gegevens van niet-respondenten bij de analyses van gemiddelde veranderingen. Bij analyses die de NSS-scores vergeleken van de globale indruk van de veranderingen bij de patiënt (GIP), werd geschat dat een NSS-respons van 19% een klinisch relevante verbetering van de GIP aangaf en een respons van 28% een “sterk verbeterde” GIP. Bij verkennende gecombineerde post-hocanalyses van beide bovengenoemde onderzoeken voorspelde een 4-weekse onderzoeksperiode met een NSS-responsdrempel van 20% de uiteindelijke respons die gedefinieerd is als een afname van 30%.

Een derde fase-3-onderzoek omvatte ook een geformaliseerde 4-weekse therapeutische onderzoeksperiode vóór randomisatie. Het doel van het onderzoek was om het voordeel vast te stellen van een verdere behandeling voor patiënten die in eerste instantie op de behandeling reageren. 572 patiënten met MS en een moeilijk te behandelen spasticiteit kregen allemaal vier weken lang enkelblind Sativex. Na vier weken actieve behandeling bereikten er 273 een afname van de NSS van tenminste 20% voor spasticiteitssymptomen, van wie 241 voldeden aan de toetredingscriteria voor randomisering met een gemiddelde verandering vanaf het begin van de behandeling van -3,0 punten op de NSS van 10 punten. Deze patiënten werden vervolgens gerandomiseerd om ofwel de actieve behandeling te blijven krijgen of om op placebo over te stappen voor de 12-weeken dubbelblinde fase, wat neerkomt op een totale behandelingsduur van 16 weken.

Tijdens de dubbelblinde fase bleven in het algemeen de gemiddelde NSS-scores voor patiënten die Sativex kregen stabiel (gemiddelde verandering vanaf randomisatie van de NSS-score -0,19), terwijl de gemiddelde NSS-scores voor patiënten die op de placebo overstapten toenamen (gemiddelde verandering van de NSS-score was +0,64 en mediaan verandering was +0,29). Het verschil* tussen de behandelingsgroepen was 0,84 (95% CI -1,29; -0,40).

* Verschil aangepast voor centrum, NSS-uitgangswaarde en ambulante status.

Van de patiënten die in week 4 een afname van de NSS-score van 20% hadden bij screening en met het onderzoek verder gingen naar de gerandomiseerde behandeling, bereikte 74% (Sativex) en 51% (placebo) een afname van 30% in week 16.

De resultaten over de 12-weeken gerandomiseerde fase staan hieronder voor de secundaire eindpunten. De meeste secundaire eindpunten vertoonden een vergelijkbaar patroon voor de NSS-score, waarbij patiënten die verder gingen met Sativex de verbetering handhaafden die werd gezien bij de eerste 4-weeken behandelingsperiode, terwijl patiënten die op de placebo overstapten terugzakten:

Gemodificeerde Ashworth-score: voor spasticiteit:	Sativex -0,1; Placebo +1,8 ; Aangepast verschil -1,75 (95% CI -3,80; 0,30)
--	---

Spasme frequentie (per dag):	Sativex -0,05; Placebo +2,41 Aangepast verschil -2,53 (95% CI -4,27; -0,79)
------------------------------	--

Slaapverstoring door spasticiteit: (NSS 0 t/m 10)	Sativex -0,25; Placebo +0,59 ; Aangepast verschil -0,88 (95% CI -1,25; -0,51)
--	--

Geklokt 10 meter lopen (seconden):	Sativex -2,3; Placebo +2,0; Aangepast verschil -3,34 (95% CI -6,96; 0,26)
------------------------------------	--

Motricity-index (arm en been):	Er zijn geen verschillen tussen de behandelingsgroepen waargenomen.
--------------------------------	--

Dagelijkse leefactiviteiten van Barthel: Odds ratio (OR) voor verbetering: 2,04

De globale impressie van veranderingen bij patiënt (OR=1,71), globale impressie van veranderingen bij verzorger (OR=2,4) en globale impressie van veranderingen bij arts (OR=1,96) vertoonden allemaal een statistisch significante superioriteit van Sativex boven placebo.

Het voordeel van een verdere langdurige behandeling is onderzocht in een placebo gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen voor het stopzetten van de behandeling bij patiënten die langdurig Sativex nemen. Zesendertig patiënten met een gemiddelde gebruiksduur van Sativex vóór het onderzoek van 3,6 jaar werden gerandomiseerd om ofwel verder te gaan met de Sativex-behandeling ofwel gedurende 28 dagen op placebo over te stappen. Het primair eindpunt was de tijd tot het verdwijnen van het behandelingseffect, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dag van de gerandomiseerde behandeling tot een toename van de NSS van 20% of het voortijdig terugtrekken uit de gerandomiseerde behandeling. Het verdwijnen van het behandelingseffect werd door 44% van de Sativex-patiënten en 94% van de placebo-patiënten ervaren met een hazard ratio van 0,335 (95% CI 0,16; 0,69).

Bij een onderzoek dat was opgezet om de mogelijkheid tot misbruik te identificeren, verschilden Sativex met een dosis van 4 verstuiwingen tegelijk niet significant van de placebo. Hogere doses Sativex van 8 tot 16 verstuiwingen tegelijk vertoonden wel misbruikpotentieel vergeleken met equivalente doses dronabinol, een synthetische THC. In een QTc-onderzoek werd een dosis Sativex van tweemaal daags 4 verstuiwingen binnen 20 minuten goed verdragen, maar leidde een aanzienlijk suprathérapeutische dosis van tweemaal daags 18 verstuiwingen binnen 20 minuten tot significante psychoactiviteit en cognitieve stoornissen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Sativex werd geëvalueerd in een 12-weken durende gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie bij 72 kinderen of adolescenten tussen 8 en 18 jaar met hersenverlamming of traumatisch letsel van het centraal zenuwstelsel. De placebo gecontroleerde fase werd gevolgd door een 24 weken durende open-label extensie fase. De maximum toegelaten dagelijkse dosis in deze studie was 12 verstuiwingen en werd getitreerd gedurende 9 weken. Voor de start van de behandeling vertoonden de meeste patiënten ernstige aantasting van de motorische functie (Gross Motor Function Classification Scale level IV of V). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering in de score op de numerieke scoreschaal (NSS) voor de ernst van de spasticiteit (schaal gaande van 0 tot 10 punten). Dit is een maat voor het resultaat dat gerapporteerd wordt door de verzorger.

Na 12 weken behandeling was de gemiddelde verandering versus baseline in de Sativex-behandelde deelnemers wat betreft de NSS score voor de ernst van de spasticiteit -1,850 (SD 1,9275) en voor placebo-behandelde deelnemers -1,573 (SD 2,0976). Het verschil tussen de twee groepen, berekend volgens de kleinste-kwadratenmethode, (-0,166, 95% CI -1,119, 0,787) was niet statistisch significant ($p = 0,7291$).

Er werden geen nieuwe bevindingen wat betreft veiligheid geïdentificeerd in deze studie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 8 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van Sativex (vier verstuiwingen) worden zowel THC als CBD redelijk snel geabsorbeerd en komen deze binnen 15 minuten na een enkele oromucosale toediening in het plasma voor. Voor Sativex werd een gemiddelde C_{max} van circa 4 ng/ml bereikt ongeveer 45-120 minuten na toediening van een enkele dosis van 10,8 mg THC en werd dit in het algemeen goed verdragen met weinig tekenen van significante psychoactiviteit.

Als Sativex tegelijk met voedsel werd toegediend, waren de gemiddelde C_{max} en AUC van THC respectievelijk 1,6- en 2,8-maal hoger dan in nuchtere toestand. De overeenstemmende parameters van CBD waren respectievelijk 3,3- en 5,1-maal hoger.

De farmacokinetische parameters variëren sterk tussen patiënten. Na toediening van een enkele dosis Sativex (vier verstuivingen) in nuchtere toestand vertoonde de gemiddelde plasmaspiegel van THC een CV van 57,3% voor $C_{\max}$ (bereik 0,97-9,34 ng/ml) en een CV van 58,5% voor AUC (bereik 4,2-30,84 h*ng/ml). Evenzo was het CV-% voor CBD respectievelijk 64,1% (bereik 0,24-2,57ng/ml) en 72,5% (bereik 2,18-14,85 ng/ml) voor dezelfde parameters. Na negen opeenvolgende dagen gebruik waren de CV-% waarden voor dezelfde parameters respectievelijk 54,2% ($C_{\max}$ -bereik = 0,92-6,37) en 37,4% (AUC_{0-t} = 5,34-15,01 h*ng/ml) voor THC en 75,7% ($C_{\max}$ -bereik 0,34-3,39 ng/ml) en 46,6% (AUC_{0-t} = 2,40-13,19 h*ng/ml) voor CBD.

De farmacokinetische parameters variëren sterk tussen patiënten met enkele en herhaalde doseringen. Van de 12 patiënten die vier verstuivingen Sativex als een enkele dosis kregen, kenden er acht een afname van de $C_{\max}$ na negen dagen meervoudige dosering, terwijl er drie een toename kenden (1 uitvaller). Voor CBD kenden er zeven een afname van de $C_{\max}$ na meervoudige dosering, terwijl er vier een toename kenden.

Als Sativex oromucosaal wordt toegediend, zijn de plasmaspiegels van THC en andere cannabinoïden lager vergeleken met de concentraties die bereikt worden na inhalatie van cannabinoïden met een vergelijkbare dosis. Een dosis van 8 mg verstoven THC-extract toegediend via inhalatie leidde binnen enkele minuten tot een gemiddelde $C_{\max}$ in het plasma van meer dan 100 ng/ml met significante psychoactiviteit.

Tabel met PK-parameters voor Sativex, voor verstoven THC-extract en gerookte cannabis

	$C_{\max}$ THC ng/ml	$T_{\max}$ THC minuten	AUC $_{(0-t)}$ THC ng/ml/min
Sativex (levert 21,6 mg THC)	5,40	60	1362
Geïnhaleerd verstoven THC-extract (levert 8 mg THC)	118,6	17,0	5987,9
Gerookte cannabis* (levert 33,8 mg THC)	162,2	9,0	Geen gegevens

*Huestis et al, Journal of Analytical Toxicology 1992; 16:276-82.

Distributie

Aangezien cannabinoïden zeer lipofiel zijn, worden ze in het lichaamsvet snel geabsorbeerd en verdeeld. De resulterende concentraties in het bloed na oromucosale toediening van Sativex zijn lager dan die na inademing van dezelfde dosis THC omdat de absorptie trager is en de herverdeling in het vetweefsel snel is. Daarnaast ondergaat een deel van de THC bij de eerste leverpassage een metabolisatie naar 11-OH-THC, de eerste metaboliet van THC, die vervolgens verder oxideert tot 11-nor-9-COOH-THC, de meest voorkomende metaboliet van THC en CBD evenzo naar 7-OH-CBD. De eiwitbinding van THC is hoog (~97%). THC en CBD kunnen tot vier weken worden opgeslagen in het vetweefsel, van waaruit ze langzaam in de bloedbaan vrijkomen in subtherapeutische concentraties, dan worden gemetaboliseerd en uitgescheiden via de urine en ontlasting.

Metabolisme

THC en CBD worden in de lever gemetaboliseerd. Daarnaast ondergaat een deel van de THC bij de eerste leverpassage een metabolisatie naar 11-OH-THC, de eerste metaboliet van THC, die vervolgens verder oxideert tot 11-nor-9-COOH-THC, de meest voorkomende metaboliet van THC en CBD evenzo naar 7-OH-CBD. Het menselijk leverisozym $P_{450} 2C9$ katalyseert de vorming van 11-OH-THC, de primaire metaboliet, wat door de lever verder wordt gemetaboliseerd tot andere verbindingen, waaronder 11-nor-carboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH), de meest voorkomende metaboliet in menselijk plasma en urine. De subgroep P_{450} -3A katalyseert de vorming van andere, minder voorkomende, gehydroxyleerde metabolieten. CBD wordt uitgebreid gemetaboliseerd; er zijn meer dan 33

metabolieten in urine geïdentificeerd. De belangrijkste metabolische route is hydroxylatie en oxidatie op C-7 gevolgd door verdere hydroxylatie in de pentyl- en propenylgroepen. Het belangrijkste geoxideerde metaboliet is geïdentificeerd als CBD-7-zuur met een hydroxyethyl-zijketen.

Zie rubriek 4.5 voor informatie over geneesmiddeleninteractie en metabolisme door het cytochroom-P₄₅₀-enzymstelsel.

Transporters

In vitro remde Sativex de volgende transporters niet in klinisch relevante concentraties: BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 en P-glycoproteïne.

Eliminatie

Uit klinisch onderzoek met Sativex toont een niet-compartmentele PK-analyse aan dat de eerste-orde uiteindelijke eliminatie halfwaardetijd voor plasma 1,94; 3,72 en 5,25 uur is voor THC en 5,28; 6,39 en 9,36 voor CBD na toediening van respectievelijk 2, 4 en 8 verstuivingen.

Uit de literatuur blijkt dat de eliminatie van orale cannabinoïden uit plasma tweefasig is met een initiële halfwaardetijd van circa vier uur en uiteindelijke eliminatie halfwaardetijden van circa 24 tot 36 uur of meer. Cannabinoïden worden door het gehele lichaam verdeeld; ze zijn sterk oplosbaar in lipiden en hopen zich op in vetweefsel. Het vrijkomen van cannabinoïden uit vetweefsel is de reden voor de langere uiteindelijke eliminatie halfwaardetijd.

Een specifieke leverfunctiestoornis PK-studie met een enkele oromucosale dosis van 4 verstuivingen Sativex (10,8 mg THC en 10 mg CBD) toonde geen significant verschil aan in THC- of CBD-kleding tussen personen met milde leverinsufficiëntie en gezonde controles. Er was echter een aanzienlijk verminderde kleding en verlengde eliminatiehalfwaardetijd in de cohorten van personen met matige en ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn alleen effecten bij niet-klinisch onderzoek waargenomen voor blootstellingen die worden verondersteld de maximale menselijke blootstelling voldoende te overschrijden, wat aangeeft dat dit niet erg relevant is voor klinisch gebruik.

Vruchtbaarheidsonderzoek dat is uitgevoerd met de THC- en CBD-extracten aanwezig in Sativex heeft geen ongewenste effecten aangetoond voor zowel de mannelijke als vrouwelijke vruchtbaarheid wat betreft het aantal parende dieren, het aantal vruchtbare mannetjes en vrouwtjes of voor de parings- of vruchtbaarheidsindex. Er was een verminderd absoluut gewicht voor bijballen, met een doseringsniveau “zonder effect” van 25 mg/kg/dag (150 mg/m²) voor de mannelijke vruchtbaarheid. Het doseringsniveau “zonder effect” voor effecten op vroege embryonale en foetale overleving was bij ratonderzoek circa 1 mg/kg/dag (6 mg/m²), hetgeen dichtbij ligt of minder is dan het waarschijnlijke maximale menselijke doseringsniveau van Sativex. Er zijn geen aanwijzingen die suggereren dat er enige teratogene activiteit is bij ratten of konijnen voor doseringsniveaus die de waarschijnlijke menselijke doseringsniveaus aanzienlijk overstijgen. Bij een pre- en postnataal onderzoek met ratten was echter de overleving van de jongen en het verzorgingsgedrag verstoord bij doseringen van 2 en 4 mg/kg/dag (respectievelijk 12 en 24 mg/m²). Literatuurgegevens tonen negatieve effecten van THC en/of CBD aan voor sperma-aantallen en -motiliteit.

Bij dierproeven zijn, zoals verwacht vanwege de lipofiele aard van cannabinoïden, aanzienlijke hoeveelheden cannabinoïden in moedermelk gevonden. Na herhaalde dosering concentreren cannabinoïden zich in moedermelk (40 tot 60 keer de plasmaspiegel). Doses die de normale klinische doses overstijgen kunnen de groei van zuigelingen met borstvoeding schaden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij.

Propyleenglycol.

Pepermuntolie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het niet beschikbaar zijn van compatibiliteitsonderzoek, dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Bij gebruik: stabiliteit na eerste opening:

10 ml flacon: 42 dagen na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 tot 8°C).

Zodra de spuitbus geopend en in gebruik is, is het niet nodig om deze in de koelkast te bewaren, maar bewaren beneden 25°C.

Rechttop bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een geelbruin type-I glazen spuitbus (het busje van 10 ml is geelbruin geplastificeerd glas) met een doseerpompje met een dompelbuis van polypropyleen en een hals van elastomeer met een dop van polypropyleen. Het doseerpompje levert 100 microliter per spray.

Verpakkingsgrootte: 10 ml.

Verpakkingsgrootte 10 ml levert na het opvullen maximaal 90 verstuivingen van 100 microliter.

Sativex is beschikbaar in een doos met 3 spuitbussen.

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Ierland

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

RVG 111277

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2012
hernieuwing van de vergunning Maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laaste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 15 augustus 2024