

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zutectra 500 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit van 1 ml bevat Humaan hepatitis B-immunoglobuline 500 IE.

Humaan eiwit 150 mg/ml, waarvan ten minste 96 % IgG is, met een gehalte aan antilichamen tegen hepatitis B-virusoppervlakteantigeen (HBsAg) van 500 IE/ml.

Onderverdeling van IgG-subklassen:

IgG1:	59 %
IgG2:	35 %
IgG3:	3 %
IgG4:	3 %

IgA-gehalte maximaal 6.000 microgram/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is transparant en lichtgeel of lichtbruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBsAg- en HBV-DNA-negatieve volwassen patiënten ten minste één week na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. De HBV-DNA-negatieve status moet worden bevestigd in de laatste drie maanden voorafgaand aan orthotopische levertransplantatie. Patiënten moeten HBsAg-negatief zijn voorafgaand aan het begin van de behandeling.

Als standaardprofylaxe voor hepatitis B-herinfectie dient het gelijktijdige gebruik van geschikte virustatica te worden overwogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij HBV-DNA-negatieve volwassenen ten minste één week na levertransplantatie subcutane injecties met Zutectra per week of elke twee weken op basis van de anti-HBs-dalserumspiegels.

Voorafgaand aan de start van de subcutane behandeling met Zutectra dienen adequate anti-HBs-dalserumspiegels met intraveneus hepatitis B-immunoglobuline tot een concentratie van ten minste 300-500 IE/l te zijn gestabiliseerd om tijdens de overgang van intraveneuze naar subcutane dosering zeker te zijn van voldoende anti-HBs. Bij HBsAg-negatieve en HBV-DNA-negatieve patiënten moeten antilichaamspiegels van > 100 IE/l worden behouden.

De dosis kan individueel van 500 IE tot 1.000 IE (in uitzonderlijke gevallen tot 1.500 IE) subcutane injecties op wekelijkse of tweewekelijkse basis worden ingesteld en aangepast op basis van de

anti-HBs-serumconcentraties en het oordeel van de behandelend arts. Antilichaamspiegels van > 100 IE/l moeten worden behouden.

De anti-HBs-antilichaamspiegels in het serum van patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd. De anti-HBs-antilichaamspiegels in het serum moeten gedurende ten minste een half jaar ten minste om de twee tot vier weken worden gemeten, en wanneer de verantwoordelijke arts dat nodig acht.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante indicatie voor toepassing van hepatitis B-immunoglobuline bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor injectie van het geneesmiddel door de patiënt of de zorgverlener bij thuisbehandeling moet de patiënt door een arts worden geïnstrueerd die ervaring heeft met de begeleiding van patiënten voor thuisbehandeling. De patiënt of zorgverlener zal instructies ontvangen over injectietechnieken, het bijhouden van een behandelingsdagboek en maatregelen die moeten worden genomen in geval van ernstige bijwerkingen. Een adequate controleperiode met een stabiele anti-HBsAg-dalserumspiegel van > 100 IE/l en een vast doseringsschema zijn vereist: het monitoringsschema van de anti-HBs-antilichaamspiegels van patiënten (zie hierboven) moet nauwgezet worden opgevolgd. Daarnaast moet patiënt of zorgverlener zich aan de injectietechniek en het doseringsschema houden om na langere perioden tussen concentratiemetingen een anti-HBsAg-dalserumspiegel > 100 IE/l te garanderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor humane immunoglobulinen.

Zutectra mag niet intravasculair worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zorg dat Zutectra niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd vanwege het risico van een shock.

Als de ontvanger een HBsAg-drager is, biedt het toedienen van dit geneesmiddel geen voordeel.

Er zijn geen gegevens over werkzaamheid van profylaxe na blootstelling.

Overgevoeligheid

Echte overgevoelighedsreacties komen zelden voor.

Zutectra bevat een kleine hoeveelheid IgA. Personen met een tekort aan IgA kunnen IgA-antilichamen ontwikkelen en kunnen anafylactische reacties krijgen na toediening van bloedcomponenten die IgA bevatten. De arts moet daarom de voordelen van de behandeling met Zutectra afwegen tegen de mogelijke risico's van overgevoelighedsreacties.

In zeldzame gevallen kan toediening van humaan hepatitis B-immunoglobuline tot een daling van de bloeddruk met een anafylactische reactie leiden, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan immunoglobuline goed hebben verdragen.

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door ervoor te zorgen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor humaan normaal immunoglobuline door het geneesmiddel eerst langzaam te injecteren;

- zorgvuldig worden gecontroleerd op eventuele symptomen tijdens de gehele injectie. In het bijzonder moeten patiënten die naïef zijn voor humaan normaal immunoglobuline, patiënten die overgeschakeld zijn van een alternatief product of in gevallen van een lang interval sinds de vorige injectie, gedurende de eerste injectie en gedurende het eerste uur na de eerste injectie gemonitord worden om mogelijke tekenen van ongewenste reacties te detecteren. Alle andere patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Als men allergische of anafylactische reacties vermoedt, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet. In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden toegepast.

Beïnvloeding van serologische tests

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke verhoging van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt bij serologische tests tot misleidende positieve resultaten leiden.

De passieve overdracht van antilichamen op erytrocytantigenen, bijvoorbeeld A, B en D, kan invloed hebben op sommige serologische tests voor antilichamen tegen rode bloedcellen, bijvoorbeeld bij de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare stoffen

Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties vanwege het gebruik van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma, behoren selectie van donoren, screening van individuele bloeddonaties en plasmapools op specifieke infectieermstoffen en toepassing van effectieve productiestappen voor de inactivering/verwijdering van virussen. Desondanks kan, bij toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit menselijk bloed of plasma, de mogelijke overdracht van infectieuze stoffen niet geheel worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn voor envelopvirussen zoals het humaan immunodeficiëntie virus (hiv), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) en voor het non-envelopvirus hepatitis A. De genomen maatregelen kunnen van beperkt nut zijn tegen non-envelopvirussen zoals parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring dat er met immunoglobulinen geen overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 plaatsvindt en men neemt ook aan dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt dringend aangeraden om telkens als Zutectra aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel vast te leggen om de verbinding tussen de patiënt en de partij van het geneesmiddel te behouden. Dit advies geldt ook voor vastlegging in het behandelingsdagboek tijdens de zelftoediening van het geneesmiddel bij een thuisbehandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende, verzwakte virusvaccins

De toediening van immunoglobuline kan gedurende een periode van 3 maanden een nadelige invloed hebben op de ontwikkeling van een immuunrespons op levende, verzwakte virusvaccins zoals rodehond, bof, mazelen en waterpokken. Na toediening van dit geneesmiddel moet een periode van ten minste 3 maanden zijn verstreken voordat vaccinatie met levende, verzwakte virusvaccins plaatsvindt.

Humaan hepatitis B-immunoglobuline dient drie tot vier weken na vaccinatie met een dergelijk levend, verzwakt vaccin te worden toegediend; voor het geval de toediening van humaan hepatitis B-immunoglobuline binnen drie tot vier weken na vaccinatie van essentieel belang is, dan moet drie

maanden na de toediening van humaan hepatitis B-immunoglobuline een hervaccinatie worden uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld bij gecontroleerde klinische trials en dit dient daarom alleen met voorzichtigheid aan zwangere vrouwen te worden toegediend. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er naar verwachting geen schadelijke gevolgen zijn voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de pasgeborene.

Borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens borstvoeding is niet vastgesteld bij gecontroleerde klinische studies en dit dient daarom alleen met voorzichtigheid aan vrouwen die borstvoeding geven te worden toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

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

Hepatitis B-immunoglobuline heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen waren licht tot matig. In geïsoleerde gevallen kunnen humane normale immunoglobulines een anafylactische shock veroorzaken.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in het kader van 4.810 subcutane toedieningen van Zutectra tijdens vier afgeronde klinische studies en 1006 subcutane toedieningen tijdens een niet-interventionele postmarketingveiligheidsstudie (PASS).

De bijwerkingen die in vier trials werden gerapporteerd, worden hieronder samengevat en gecategoriseerd volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie per injectie werd geëvalueerd op basis van de volgende criteria: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen werden op basis van systeem/orgaanklassen onder de relevante medische titels gegroepeerd.

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zelden*
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen, ongemak in de hartstreek	Zelden*

Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Zelden*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	Zelden*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Pijn in de bovenbuik	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag	Zelden*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Zelden*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Vaak
	Vermoeidheid, moeheid	Zelden*
* eenmalige meldingen		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats zijn onder andere pijn, urticaria op de injectieplaats, hematoom en erytheem.

Bijwerkingen die gemeld werden met andere humane immunoglobulinepreparaten

Bij normale immunoglobulinen kunnen soms bijwerkingen optreden zoals koude rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en middelmatige pijn in de onderrug.

Humane normale immunoglobulinen kunnen in zeldzame gevallen een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken en in geïsoleerde gevallen een anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening niet overgevoelig was.

Plaatselijke reacties op de injectieplaatsen

Zwelling, pijnlijk gevoel, roodheid, verharding, plaatselijke warmte, jeuk, blauwe plekken en huiduitslag.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare stoffen zie rubriek 4.4.

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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

De gevolgen van een overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen, specifieke immunoglobulinen, ATC-code: J06BB04.

Hepatitis B-immunoglobuline bevat hoofdzakelijk immunoglobuline G (IgG) met een specifiek hoog gehalte aan antilichamen tegen hepatitis B-virusoppervlakteantigeen (HBsAg).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Aan de open, prospectieve, klinische trial nam één groep van 23 patiënten deel die een levertransplantatie hadden ondergaan en aan wie profylaxe met intraveneus hepatitis B-immunoglobuline was toegediend, waarna ze overschakelden op subcutaan gebruik van Zutectra. De wekelijkse subcutane dosis was 500 IE bij patiënten met een lichaamsgewicht < 75 kg (een dosisverhoging tot 1000 IE was toegestaan als dit medisch gezien noodzakelijk was om een veiligheidsniveau van > 100 IE te behouden) en 1000 IE voor patiënten met een lichaamsgewicht \geq 75 kg. 2 patiënten kregen een hogere, en 2 patiënten een lagere dosis dan in het doseringsschema op basis van het gewicht werd aangeraden. Tijdens de 18 tot 24 weken durende trialperiode werden bij alle patiënten anti-HBsAg-dalserumspiegels van 100 IE/l en hoger (primair eindpunt voor werkzaamheid) gehandhaafd. De veiligheidsmarge van > 100 IE/l is het algemeen geaccepteerde niveau van effectieve preventie tegen HBV-herinfectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan en een verhoogd risico lopen. Bij geen enkele patiënt ontstond HBV-herinfectie. Zelftoediening was voor de meeste patiënten haalbaar.

De gemiddelde anti-HBsAg-serumspiegel voordat werd overgeschakeld bedroeg 393 ± 139 IE/l. Alle patiënten gebruikten antivirale medicijnen.

Het faalpercentage na 18 weken gemeten met de Clopper Pearson-methode was 0% bij patiënten in de "intention-to-treat" (ITT) -groep (95% CI: [0, 14,8%]). Een faalpercentage van 0% werd ook vastgesteld voor de facultatieve uitbreidingsfase (week 24) (95% CI: [0, 20,6%])

De doelstellingen van de open, prospectieve, klinische studie met één groep waren het onderzoek naar de haalbaarheid van zelftoediening in de thuissituatie (waaronder therapietrouw van de patiënt), werkzaamheid en veiligheid van het subcutaan toedienen van Zutectra bij een populatie van stabiele patiënten tijdens langdurige behandeling als profylaxe van herinfectie van een getransplanteerde lever bij 66 patiënten. Alle patiënten die in deze studie waren opgenomen, moesten een trainingsperiode van ten minste 29 dagen doorlopen en zelftoediening in de thuissituatie kon ten vroegste op dag 36 beginnen. Met uitzondering van 6 patiënten die zich vóór dag 36 terugtrokken, bereikten alle patiënten de zelftoedieningen in het ziekenhuis en in de thuissituatie. Geen van de patiënten staakte voortijdig de deelname aan de studie vanwege het niet haalbaar zijn van zelfbehandeling in de thuissituatie. Tijdens de 48 weken durende behandelingsfase werden constante HBs-antilichaamconcentraties van ≥ 100 IE/l in het serum gemeten bij alle patiënten tijdens alle beoordelingen, met gemiddelde waarden van $312,0 \pm 103,5$ IE/l aan het einde van de behandelingsperiode. In totaal gebruikten in deze studie 53 van de 66 patiënten (80,3 %) antivirale medicatie en kregen 13 patiënten monotherapie met Zutectra. Er werd geen hepatitis B-herinfectie gemeld en geen van de patiënten werd HbsAg-positief getest tijdens de 48 werken durende behandelingsperiode. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld die gerelateerd waren aan de studiemedicatie. Er werd tijdens de studie geen geval met fatale afloop gemeld.

De doelstelling van de open, prospectieve klinische trial met één groep was het onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Zutectra voor preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) \geq één week na orthotopie levertransplantatie bij HBsAg- en HBV-DNA-negatieve patiënten. Ten tijde van transplantatie waren 21 patiënten (42,9%) positief getest op HDV en werden patiënten met een positieve hiv- of HCV-test uitgesloten van deelname aan de studie. Subcutane injecties met Zutectra van 500 IE (1 ml) of 1.000 IE (2 ml) (in uitzonderlijke gevallen werd de dosis aangepast tot 1.500 IE) werden wekelijks of elke twee weken toegediend aan 49 patiënten op basis van anti-HBs-serumdalspiegels. De individuele behandelingsduur per patiënt zou naar verwachting tot 24 weken na transplantatie bedragen. Tijdens de studieperiode van zes maanden trad geen enkel geval van falen van de behandeling op. Bij alle patiënten werden op alle tijdstippen HBs-antilichaamconcentraties in serum boven de minimale veiligheidsdalspiegels van > 100 IE/l gemeten, onafhankelijk van de wijze van toediening (injectie door de onderzoeker, door de zorgverlener of door de patiënt zelf), het dosisschema (500 IE, 1.000 IE, 1.500 IE) of de behandelingsintervallen. Er werden tijdens de studie geen klinische tekenen van een hepatitis B-herinfectie bemerkt en geen enkele patiënt werd HBsAg-positief of HBV-DNA-positief getest, wat bevestigt dat effectieve bescherming tegen herinfectie met het hepatitis B-virus geboden wordt door Zutectra subcutaan toe te dienen als onderdeel van de combinatiebehandeling met therapie met een virustaticum voor HBV, 8 – 18 dagen na orthotopie levertransplantatie. Er werd één

niet-ernstige bijwerking gemeld die gerelateerd was aan Zutectra (hematoom op de plaats van injectie). Er werd tijdens de studie geen geval met fatale afloop gemeld.

In de niet-interventionele postmarketingveiligheidsstudie (PASS 978) werden 61 volwassen patiënten opgenomen die zes maanden of langer geleden een levertransplantatie hadden ondergaan wegens door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. Het doel van de studie was het evalueren van de mate van therapietrouw bij patiënten die subcutane Zutectra gebruikten als zelfbehandeling in de thuissituatie voor het voorkomen van een herinfectie met hepatitis B. Patiënten moesten behandeld worden met Zutectra conform de informatie en doseringen uit de Samenvatting van de productkenmerken. Uit de anti-HBs-serumwaarden kon therapietrouw aangetoond worden voor 57 (van de 61) patiënten (93 %), zonder waarden onder de 100 IE/l en met een gemiddelde anti-HBs-serumwaarde van 254,3 IE/l bij het laatste bezoek. In totaal gebruikten in deze studie 42 van de 61 patiënten (68,9 %) antivirale medicatie en kregen 19 patiënten monotherapie met Zutectra. Er trad geen falen van de behandeling op gedefinieerd als het optreden van positieve HBV-DNA en de HbsAg-bevindingen gedurende de volledige observatieperiode. Er trad geen herinfectie op. Er werd geen ernstige bijwerking gemeld. Er werd tijdens de studie geen geval met fatale afloop gemeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Zutectra wordt langzaam in de bloedsomloop van de ontvanger geabsorbeerd en bereikt na een vertraging van 2-7 dagen een maximumwaarde.

Biotransformatie

IgG- en IgG-complexen worden in het reticulo-endotheliaal systeem afgebroken.

Eliminatie

Zutectra heeft een halfwaardetijd van circa 3-4 weken. Deze halfwaardetijd kan per patiënt verschillen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Omdat immunoglobulinen normale bestanddelen van het menselijk lichaam zijn, zijn toxiciteitsstudies bij heterologe diersoorten niet relevant.

Uit een trial voor lokale tolerantie bij konijnen was geen sprake van irritatie die aan Zutectra kon worden toegeschreven.

Er zijn geen andere niet-klinische trials uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Er mogen geen andere preparaten aan de Zutectra-oplossing worden toegevoegd omdat een verandering van de elektrolytconcentratie of de pH tot neerslag of denaturatie van de eiwitten kan leiden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De oplossing moet onmiddellijk na opening van de spuit toegediend worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I glas) met een stop (broombutyl) en een punt dop (broombutylrubber).

Verpakking van vijf spuiten in een blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel dient vóór gebruik op kamertemperatuur (ca. 23°C-27°C) te worden gebracht.

De oplossing kan variëren van kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin.

Oplossingen, die troebel zijn of bezinksels bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
D-63303 Dreieich
Duitsland
Tel.: + 49 6103 801-0
Fax: + 49 6103 801-150 / + 49 6103 801-727

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

EU/1/09/600/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

30/11/2009 / 16/09/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).