

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix-B 20 microgram/1 ml, suspensie voor injectie

Hepatitis B-(rDNA-)vaccin (geadsorbeerd)(HBV)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis B-oppervlakte-antigeen ^{1,2} 20 microgram

¹ Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd Totaal: 0,50 milligram Al³⁺

² Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met recombinant-DNA technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

De suspensie is troebel wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix-B is geïndiceerd bij personen die niet immuun zijn van 16 jaar en ouder, als actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B-virus (HBV) veroorzaakt door alle bekende subtypes. De categorieën binnen de bevolking die dienen te worden geïmmuniseerd, worden vastgesteld op basis van officiële aanbevelingen.

Het is te verwachten dat hepatitis D ook door immunisatie met Engerix-B wordt voorkomen aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-agens) niet voorkomt in afwezigheid van een hepatitis B-infectie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Engerix-B (20 µg/1 ml) is bedoeld voor gebruik bij personen van 16 jaar en ouder. Engerix-B Junior (10 µg/0,5 ml) is bedoeld voor gebruik bij personen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Echter, Engerix-B (20 µg/1 ml) kan ook gebruikt worden bij personen van 11 tot en met 15 jaar oud in een 2-dosesschema in situaties waarbij er tijdens de vaccinatieperiode een laag risico is op een hepatitis B-infectie en indien men verwacht dat het volledige vaccinatieschema wordt gevolgd (zie hieronder en rubriek 5.1).

Primair immunisatieschema

- Personen van 16 jaar en ouder:

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een schema van 0, 1 en 6 maanden, waarbij optimale bescherming wordt bereikt in maand 7 met hoge antilichaamconcentraties.

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, dat sneller bescherming biedt en naar verwachting een betere therapietrouw te zien zal geven. Bij dit schema dient een vierde dosis bij 12 maanden te worden toegediend om een bescherming op lange termijn te geven aangezien de antilichaamconcentraties na de derde dosering lager zijn dan de concentraties verkregen volgens het 0, 1 en 6 maanden schema.

- Personen van 18 jaar en ouder:

Onder uitzonderlijke omstandigheden bij volwassenen, wanneer een nog snellere inductie van bescherming vereist is, bijvoorbeeld bij personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand voor vertrek, dient een schema van 3 intramusculaire injecties, toegediend op 0, 7 en 21 dagen, te worden toegepast. Wanneer dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen een vierde dosis toe te dienen 12 maanden na de eerste dosis.

- Personen van 11 tot en met 15 jaar:

Engerix-B (20 µg/1 ml) kan worden toegediend aan personen van 11 tot en met 15 jaar oud volgens een 0, 6 maanden schema. Echter, in dit geval treedt mogelijk pas na de tweede toediening bescherming op tegen hepatitis B-infecties (zie rubriek 5.1). Daarom moet dit schema alleen worden gebruikt in het geval van een laag risico op een hepatitis B-infectie gedurende de vaccinatieperiode en indien de voltooiing van het 2-dosis schema gewaarborgd is. Indien beide voorwaarden niet gewaarborgd kunnen worden (bijvoorbeeld patiënten die hemodialyse ondergaan, reizigers naar endemische gebieden en mensen die in nabij contact staan met geïnfecteerde patiënten), dan dient men het drie doseringen schema of het versnelde schema van Engerix-B Junior (10 µg/0,5 ml) te volgen.

- Patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan en die 16 jaar of ouder zijn:

Het primaire immunisatieschema voor patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, bestaat uit vier dubbele doseringen (2 x 20 µg) op een zelf gekozen tijdstip, 1 maand, 2 maanden en 6 maanden gerekend vanaf het tijdstip van de aanvangsdosering. Het immunisatieschema moet worden aangepast zodat de anti-HBs antilichaamconcentraties gelijk blijven aan of hoger worden dan het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IE/l.

- Bekende of veronderstelde blootstelling aan HBV:

Onder de omstandigheid dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld prikincident met besmette naald) dient de eerste dosis Engerix-B tegelijkertijd toegediend te worden met HBIG, waarbij de injectie op een andere plaats moet worden gegeven (zie rubriek 4.5). Het 0, 1, 2 en 12 maanden immunisatieschema wordt hierbij aanbevolen.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan het lokale immunisatiebeleid.

Boostervaccinatie

De huidige gegevens ondersteunen de noodzaak voor een boostervaccinatie bij immunocompetente personen die een volledige primaire vaccinatiekuur hebben ontvangen niet (Lancet 2000,355:561).

Echter, bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem (bijvoorbeeld patiënten met chronisch nierfalen, hemodialysepatiënten, hiv-positieve personen) dienen boosters te worden toegediend om anti-HBs concentraties gelijk aan of hoger dan de geaccepteerde beschermingsconcentratie van 10 IE/l te houden. Voor deze patiënten met een onderdrukt immuunsysteem, wordt een post-vaccinatietest om de 6 tot 12 maanden aanbevolen.

Nationale aanbevelingen met betrekking tot boostervaccinaties dienen overwogen te worden.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B-vaccins

Zie rubriek 4.5.

Wijze van toediening

Engerix-B dient intramusculair in de deltapier te worden geïnjecteerd.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsstoornissen mag het vaccin bij wijze van uitzondering subcutaan worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Engerix-B dient niet te worden toegediend aan patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of aan patiënten die eerder overgevoelig hebben gereageerd na toediening van Engerix-B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix-B bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. Een lichte infectie vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Door de lange incubatietijd van hepatitis B kan het zijn dat er ten tijde van de immunisatie reeds sprake is van een niet als zodanig onderkende infectie. Het is mogelijk dat het vaccin in dergelijke gevallen een hepatitis B-infectie niet voorkomt.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere pathogenen waarvan bekend is dat ze de lever kunnen infecteren zoals hepatitis A-, hepatitis C- en hepatitis E-virussen.

Zoals voor alle vaccins geldt, kan het zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt bereikt.

Een aantal factoren, dat de immunreactie op hepatitis B-vaccins vermindert, is waargenomen. Deze factoren omvatten hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken, wijze van toediening en sommige onderliggende chronische ziekten. Bij personen die het risico lopen een onvoldoende seroprotectie te bereiken na een afgerond immunisatieschema met Engerix-B, dient men een serologische

test te overwegen. Het geven van extra doses dient te worden overwogen bij die personen die niet reageren of die een suboptimale respons hebben op een vaccinatiecycle.

Patiënten met een chronische leverziekte, een hiv-infectie of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin kan worden aanbevolen omdat infectie met het HBV ernstig kan zijn bij deze patiënten: HB-vaccinatie dient zodoende van geval tot geval te worden overwogen door de arts. Bij hiv-geïnfecteerde patiënten, evenals bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief hemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs antilichaamconcentraties worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben.

Engerix-B dient niet in de bil of intracutaan te worden geïnjecteerd, omdat dit een verminderde immuunrespons tot gevolg kan hebben.

Engerix-B mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Zoals met alle injecteerbare vaccins het geval is, dient ten allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van zeldzame anafylactische reacties na toediening van het vaccin.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Engerix-B met een standaarddosis HBIG leidt niet tot lagere anti-HBs antilichaam concentraties, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix-B kan samen met BCG-, hepatitis A-, polio-, mazelen-, bof-, rode hond-, difterie- en tetanusvaccins worden gegeven.

Engerix-B kan gelijktijdig met het Humane Papillomavirus- (HPV-) vaccin worden gegeven. Toediening van Engerix-B gelijk met Cervarix (HPV-vaccin) heeft geen klinisch relevante interferentie in de antilichaamreactie op HPV-antigenen aangetoond. Anti-HBs geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties waren lager na gelijke toediening, maar de klinische betekenis van deze observatie is niet bekend aangezien de seroprotectiewaarden gelijk bleven. Het aantal personen dat anti-HBs ≥ 10 mIE/ml bereikte was 97,9% voor gelijktijdige toediening en 100% voor Engerix-B alleen.

Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende plaatsen te worden geïnjecteerd.

Engerix-B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij is begonnen met een uit plasma gewonnen of ander, genetisch gemanipuleerd hepatitis B-vaccin, of, indien gewenst, om een booster dosis toe te dienen aan personen die eerder een primaire immunisatiekuur met een uit plasma gewonnen of ander, genetisch gemanipuleerd, hepatitis B-vaccin hebben ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van HBsAg op de ontwikkeling van de foetus is niet onderzocht.

Echter, zoals met alle geïnactiveerde virale vaccins wordt geen schade verwacht voor de foetus. Engerix-B dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen bij toediening van Engerix-B aan hun moeders is niet in klinische studies onderzocht, omdat er geen informatie beschikbaar is over de uitscheiding in de moedermelk.

Er is geen contra-indicatie vastgesteld.

Vruchtbaarheid

Engerix-B is niet onderzocht in vruchtbaarheidsstudies.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven is gebaseerd op gegevens van 5.329 personen die in 23 studies zijn gevolgd.

De huidige formulering van Engerix-B bevat geen thiomersal (een organische kwikverbinding). De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van zowel de thiomersal-bevattende als de thiomersal-vrije formuleringen.

In één klinische studie, uitgevoerd met de huidige formulering (thiomersal-vrije formulering) was de incidentie van pijn, roodheid, zwelling, moeheid, gastro-enteritis, hoofdpijn en koorts vergelijkbaar met de incidentie die werd gezien met de vorige, thiomersal-bevattende formulering.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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:	($< 1/10.000$)

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	lymfadenopathie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	vaak	verlies van eetlust
Psychische stoornissen	zeer vaak	prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	zich suf voelen, hoofdpijn
	soms	duizeligheid
	zelden	paresthesie
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	gastrointestinale symptomen (zoals misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn)
Huid- en onderhuidaandoeningen	zelden	urticaria, pruritus, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	myalgie
	zelden	arthralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	pijn en roodheid op de injectieplaats, moeheid
	vaak	koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), malaise, zwelling op de injectieplaats, injectieplaatsreactie (zoals induratie)
	soms	influenza-achtige symptomen
Post-marketing surveillance		
Infecties en parasitaire aandoeningen		meningitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		anafylaxis, allergische reacties waaronder anafylactoïde reacties en serumziekteachtige aandoening
Zenuwstelselaandoeningen		encefalitis, encefalopathie, convulsies, paralyse, neuritis (inclusief Guillain-Barré-syndroom, optische neuritis en multiple sclerose), neuropathie, hypoesthesie
Bloedvataandoeningen		vasculitis, hypotensie
Huid- en onderhuidaandoeningen		erythema multiforme, angioneurotisch oedeem, lichen planus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		artritis, spierzwakte

In een vergelijkende klinische studie met personen van 11 tot en met 15 jaar oud, was de incidentie van lokale en algemene symptomen gerapporteerd na het volgen van het 2-dosisschema met Engerix-B (20 µg/1 ml) over het algemeen vergelijkbaar met die na het volgen van een standaard 3-dosisschema van Engerix-B Junior (10 µg/0,5 ml).

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

Gevallen van overdosering zijn gemeld tijdens postmarketing surveillance. Het bijwerkingenpatroon dat is gemeld na overdosering komt overeen met het bijwerkingenpatroon dat is gemeld na een normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis B-vaccins; ATC-code J07BC01

Werkingsmechanisme

Engerix-B induceert de ontwikkeling van specifieke humorale antilichamen tegen HBsAg (anti-HBs antilichamen). Anti-HBs antilichaamconcentraties ≥ 10 IE/l betekent dat men tegen HBV-infectie beschermd is.

Farmacodynamische effecten

In veldstudies is een beschermingsgraad tussen 95% en 100% aangetoond bij pasgeborenen, kinderen en volwassenen met een verhoogd risico.

- Gezonde personen van 16 jaar en ouder:

De onderstaande tabel geeft een samenvatting weer van de mate van seroprotectie (d.w.z. percentage van personen met een anti-HBs-antilichaamconcentratie van meer dan 10 IE/l) verkregen in klinische studies met Engerix-B (20 μ g/1 ml), toegediend volgens de verschillende schema's zoals vermeld in rubriek 4.2:

Populatie	Schema	Mate van seroprotectie
Gezonde personen van 16 jaar of ouder	0, 1, 6 maanden	Op maand 7: $\geq 96\%$
	0, 1, 2, 12 maanden	Op maand 1 : 15% Op maand 3 : 89% Op maand 13: 95,8%
Gezonde personen van 18 jaar of ouder	0, 7, 21 dagen, 12 maanden	Op dag 28: 65,2% Op maand 2: 76% Op maand 13: 98,6%

De gegevens in de tabel zijn gegenereerd met thiomersal-bevattende vaccins. Twee additionele klinische studies, uitgevoerd met de huidige formulering van Engerix-B die geen thiomersal bevat, lieten onder gezonde kinderen en volwassenen gelijkwaardige seroprotectiesnelheden zien in vergelijking met de vorige Engerix-B-formuleringen met thiomersal.

- Gezonde personen in de leeftijd van 11 tot en met 15 jaar:

De seroprotectie data met de twee verschillende doseringen en schema's geregistreerd bij personen van 11 jaar tot en met 15 jaar zijn onderzocht tot 66 maanden na de eerste dosis van de primaire vaccinatie en zijn weergegeven in de tabel hieronder (ATP-cohort voor effectiviteit):

vaccinatieschema	Maanden na de eerste vaccindosis:						
	2	6	7	30	42	54	66
Seroprotectiegraad							
Engerix B Junior (10 μ g/0,5 ml) (0, 1, 6 months)	55,8%	87,6%	98,2%*	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
Engerix B (20 μ g/1 ml) (0, 6 months)	11,3%	26,4%	96,7%*	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

* In maand 7 ontwikkelden respectievelijk 97,3% en 88,8% van de personen tussen de 11 en 15 jaar gevaccineerd met Engerix-B Junior (10 μ g/0,5 mg) (0, 1, 6 maanden schema) of Engerix-B (20 μ g/1 ml) (0, 6 maanden schema) anti-HBs antilichaamconcentraties van meer dan 100 mIE/ml. De Geometrische Gemiddelde Titers (*Geometric Mean Concentrations* – GMC) waren respectievelijk 7.238 mIE/ml en 2.739 mIE/ml.

Alle personen in beide vaccingroepen (N=74) ontvingen een challenge dosis 72 tot 78 maanden na primaire vaccinatie. Eén maand later vertoonden alle personen een anamnestiche reactie met een GMC-verhoging van 108- en 95-voud (respectievelijk 2 dosis en 3 dosis schema) op het tijdstip na vaccinatie vergeleken met het tijdstip voor vaccinatie. Alle personen hadden seroprotectie. Deze gegevens suggereren dat bij alle personen die op de primaire vaccinatie hebben gereageerd immunologisch geheugen is geïnduceerd, zelfs bij diegenen die seroprotectie hebben verloren op maand 66.

- Patiënten met een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan: De seroprotectiegraad bij personen van 16 jaar en ouder met een verminderde nierfunctie waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan zijn 3 en 7 maanden na de eerste dosis van de primaire vaccinatie beoordeeld en de resultaten staan in de tabel hieronder:

Leeftijd (jaren)	Schema	Seroprotectiegraad
16 en ouder	0, 1, 2, 6 maanden (2 x 20 µg)	in maand 3: 55,4% in maand 7: 87,1%

- Patiënten met type II diabetes: De seroprotectiegraad bij personen van 20 jaar en ouder met type II diabetes zijn een maand na de laatste dosis van de primaire vaccinatie beoordeeld en de resultaten staan in de tabel hieronder:

Leeftijd (jaren)	Schema	Seroprotectiegraad in maand 7
20-39	0, 1, 6 maanden (20 µg)	88,5%
40-49		81,2%
50-59		83,2%
≥ 60		58,2%

- Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen: Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het optreden van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkomen van hepatitis B door vaccinatie resulteert in een reductie van de incidentie van HCC, zoals is waargenomen in Taiwan bij kinderen in de leeftijd van 6-14 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek voldoen aan de eisen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
dinatriumfosfaatdihydraat
natriumdiwaterstoffosfaat
water voor injectie

Voor adsorbens, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Stabiliteitsgegevens laten zien dat Engerix-B stabiel is bij temperaturen tot 37°C gedurende 3 dagen of bij temperaturen tot 25°C gedurende 7 dagen . Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor zorgverleners in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,0 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber). Verpakkinggrootte van 1, 3, 10, 25 of 100 stuks. Wegwerpnaalden kunnen bijgevoegd zijn.

1,0 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas). Verpakkinggrootte van 1, 10 of 25 stuks.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud kan er na bewaren uitzien als een fijne, witte neerslag met een helder, kleurloos supernatans. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Voor toedienen dient het vaccin te worden geschud.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Dien het vaccin niet toe wanneer een van beide wordt waargenomen.

Na opening moet het vaccin onmiddellijk worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17316

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 december 1993

Datum van laatste verlenging: 14 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubriek 6.4: 28 augustus 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.