

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HyQvia is een dubbele injectieflacon bestaande uit één injectieflacon met humane normale immunoglobuline (immunoglobuline 10% of IG 10%) en één injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20).

Humane normale immunoglobuline (SCIg)*

Eén ml bevat:

Humane normale immunoglobuline 100 mg
(zuiverheid van minimaal 98% IgG)

Elke injectieflacon van 25 ml bevat: 2,5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 300 ml bevat: 30 g humane normale immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ ≥56,9%

IgG₂ ≥26,6%

IgG₃ ≥3,4%

IgG₄ ≥1,7%

Het maximumgehalte IgA is 140 microgram/ml.

*Bereid uit humaan plasma van donoren.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Recombinant humane hyaluronidase is een gezuiverd glycoproteïne van 447 aminozuren dat met recombinant-DNA-techniek wordt vervaardigd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

- Natrium (als chloride en fosfaat)

Het totale natriumgehalte van recombinant humane hyaluronidase is 4,03 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. De oplossing heeft een pH van 4,6-5,1 en een osmolaliteit van 240-300 mOsmol/kg.

Recombinant humane hyaluronidase is een heldere, kleurloze oplossing. De oplossing heeft een pH van 6,5-8,0 en een osmolaliteit van 290-350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel een bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (proven specific antibody failure, PSAF)* ofwel een serum-IgG-spiegel van < 4 g/l.

* PSAF = het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistoftiter op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigeenvaccins.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vervangingstherapie moet worden geïnitieerd en gevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het geneesmiddel dient subcutaan te worden toegediend.

Bij vervangingstherapie kan het nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische reactie. Een dosis gebaseerd op lichaamsgewicht dient mogelijk aangepast te worden bij patiënten met overgewicht of ondergewicht.

De volgende doseringsschema's zijn een richtlijn:

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen (zoals gedefinieerd in 4.1)

Patiënten die niet eerder zijn behandeld met immunoglobuline

De dosis vereist voor een dalconcentratie van 6 g/l ligt tussen 0,4-0,8 g/kg lichaamsgewicht per maand. Het dosisinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert tussen 2 en 4 weken.

De dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met het voorkomen van infectie. Om de frequentie van infecties te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en te streven naar hogere dalconcentraties (> 6 g/l).

Aanbevolen wordt om bij de start van de behandeling de behandelingsintervallen voor de eerste infusies geleidelijk te verlengen van een wekelijkse dosis tot maximaal een dosis om de 3 of 4 weken. De cumulatieve maandelijkse dosis van IG 10% dient te worden verdeeld in doses om de 1, 2, enz. weken, volgens de geplande behandelingsintervallen met HyQvia.

Patiënten die eerder zijn behandeld met intraveneus toegediende immunoglobuline

Patiënten die rechtstreeks overstappen van intraveneuze toediening van immunoglobuline, of die een vorige intraveneuze dosis immunoglobuline hebben gehad die als referentie kan dienen, moeten het geneesmiddel toegediend krijgen in dezelfde dosis en met dezelfde frequentie als de vorige intraveneuze immunoglobulinebehandeling. Bij patiënten die eerder een doseringsschema om de 3 weken hadden, kan een verlenging van het interval naar 4 weken worden bereikt door toediening van dezelfde wekelijkse equivalenten.

Patiënten die eerder zijn behandeld met subcutaan toegediende immunoglobuline

Voor patiënten die nu subcutaan immunoglobuline krijgen toegediend, is de eerste dosis van HyQvia dezelfde als bij subcutane behandeling, maar kan worden aangepast voor een interval om de 3 of 4 weken. De eerste infusie met HyQvia dient een week na de laatste immunoglobulinebehandeling te worden gegeven.

Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)

De aanbevolen dosering is 0,2-0,4 g/kg iedere drie tot vier weken.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Zo nodig dient de dosis te worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te verkrijgen. Verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt infectievrij blijft.

Pediatrische patiënten

De dosering is bij kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst van de bovengenoemde aandoening. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

- Het geneesmiddel is uitsluitend voor subcutaan gebruik, niet intraveneus toedienen.
- Inspecteer voorafgaand aan toediening beide componenten van HyQvia visueel op verkleuring en de aanwezigheid van deeltjes.
- Laat gekoelde producten voor gebruik op kamertemperatuur komen. Gebruik geen verwarmingsapparaten inclusief magnetrons.
- Niet schudden.
- Dit geneesmiddel is samengesteld uit twee injectieflacons. Meng de componenten van dit geneesmiddel niet.

Elke injectieflacon met IG 10% wordt geleverd met de juiste overeenkomende hoeveelheid recombinant humane hyaluronidase, zoals vermeld in de onderstaande tabel. Dien altijd de volledige inhoud van de injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase toe, ongeacht of de volledige inhoud van de injectieflacon met IG 10% wordt toegediend.

De twee componenten van het geneesmiddel moeten achtereenvolgens via dezelfde naald worden toegediend, beginnend met de recombinant humane hyaluronidase en gevolgd door IG 10%, zoals hierna beschreven.

Toedieningsschema HyQvia		
Recombinant humane hyaluronidase	Humane normale immunoglobuline 10%	
Volume (ml)	Proteïne (gram)	Volume (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Lekkage op de infuusplaats kan zich voordoen tijdens of na subcutane toediening van immunoglobuline, met inbegrip van HyQvia. Overweeg het gebruik van langere naalden en/of meer dan één infuusplaats. Het aanpassen van de naaldgrootte zou onder toezicht van de behandelend arts dienen te gebeuren.

Indien subcutane infusie van HyQvia voor behandeling thuis wordt gebruikt, moet de behandeling worden ingesteld en gevolgd door een arts die ervaring heeft met de begeleiding van deze patiënten

in de thuissituatie. De patiënt moet worden onderwezen in infusietechnieken, het gebruik van een infusiepomp, het invullen van een behandelingskaart, herkenning van mogelijke ernstige bijwerkingen en de te nemen maatregelen wanneer zich bijwerkingen voordoen.

HyQvia kan worden gebruikt voor het toedienen van een volledige therapeutische dosis op een of twee plaatsen om de maximaal vier weken. Pas de frequentie en het aantal infuusplaatsen aan afhankelijk van het volume, de totale infusieduur en de verdraagbaarheid, zodat de patiënt wekelijks dezelfde equivalente dosis krijgt toegediend. Als een patiënt een dosis mist, dient u de gemiste dosis zo snel mogelijk toe te dienen en vervolgens het van toepassing zijnde toedieningsschema te hervatten.

De IG 10%-component dient te worden geïnfundeed met behulp van een pomp. De rHuPH20 kan handmatig worden toegediend of met een pomp worden geïnfundeed. Een 24 gauge naald kan nodig zijn zodat de patiënt kan infunderen met een toedieningssnelheid per infuusplaats van 300 ml/uur. Indien een lagere toedieningssnelheid aanvaardbaar is, is het echter mogelijk om naalden met een kleinere diameter te gebruiken. Gebruik voor de injectieflacon van 1,25 ml met recombinant humane hyaluronidase een 18-22 gauge naald om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen en om doordrukken of uitnemen van de stop te voorkomen; voor alle andere injectieflacongrootten kan een hulpmiddel met of zonder naald worden gebruikt om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen.

De aanbevolen plaats(en) voor de infusie van het geneesmiddel zijn het midden van de bovenbuik en dijbenen. Als twee plaatsen worden gebruikt, dienen de tweede infuusplaatsen zich aan contralaterale kanten van het lichaam te bevinden. Vermijd uitstekende botdelen of littekens. Het product mag niet worden geïnfundeed op of rond een geïnfecteerd of acuut ontstoken plaats vanwege het gevaar op verspreiding van een gelokaliseerde infectie.

Aanbevolen wordt de recombinant humane hyaluronidase-component bij een constante snelheid toe te dienen en de toedieningssnelheid van de IG 10% niet te overschrijden, zeker als de patiënt net met de HyQvia-behandeling is gestart.

Eerst wordt de volledige dosis recombinant humane hyaluronidase-oplossing toegediend met een snelheid van 1 tot 2 ml/minuut per infuusplaats of een snelheid die goed wordt verdragen. Start binnen 10 minuten na de recombinant humane hyaluronidase de infusie van de volledige dosis van IG 10% per plaats toe via dezelfde subcutane naaldset.

Voor IG 10% worden per infuusplaats de volgende toedieningssnelheden aanbevolen:

Interval/Minuten	Patiënten <40 kg		Patiënten ≥40 kg	
	Eerste twee infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Eerste twee infusies (ml/uur/ infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/ infuusplaats)
10 minuten	5	10	10	10
10 minuten	10	20	30	30
10 minuten	20	40	60	120
10 minuten	40	80	120	240
Rest van infusie	80	160	240	300

Als de patiënt de eerste infusies met volledige dosis per infuusplaats en bij de maximumsnelheid goed verdraagt, kunnen arts en patiënt besluiten de snelheid van volgende infusies te verhogen.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

HyQvia mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (IgG) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie wanneer de patiënt antilichamen tegen IgA heeft.

Bekende systemische overgevoeligheid voor hyaluronidase of recombinant humaan hyaluronidase.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Indien HyQvia per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan bij de patiënt een anafylactische shock optreden.

De in rubriek 4.2 aanbevolen toedieningssnelheid moet worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden bewaakt, zeker patiënten bij wie met de behandeling wordt begonnen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen zich vaker voordoen bij patiënten die humane normale immunoglobuline voor het eerst krijgen toegediend, of in zeldzame gevallen, wanneer op een ander product met humane normale immunoglobuline wordt overgestapt of wanneer de vorige infusie al lang geleden is toegediend.

Eventuele complicaties kunnen vaak worden voorkomen met de volgende voorzorgsmaatregelen:

- De eerste keer het product langzaam toedienen zodat patiënten niet gevoelig worden voor humane normale immunoglobuline (zie rubriek 4.2).
- Patiënten gedurende de gehele infusieperiode zorgvuldig controleren en volgen om eventuele symptomen op te sporen. Met name patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen toegediend, patiënten die zijn overgestapt van een andere immunoglobuline of patiënten die hun vorige infusie langer geleden hebben gehad, moeten tijdens de eerste infusie en het daaropvolgende uur worden gecontroleerd en gevolgd om eventuele bijwerkingen op te sporen.

Alle andere patiënten moeten gedurende ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

- Als de behandeling thuis plaatsvindt, moet ondersteuning van een andere verantwoordelijke persoon beschikbaar zijn voor de behandeling van bijwerkingen of het oproepen van hulp wanneer zich ernstige bijwerkingen voordoen. Patiënten die zelf de behandeling thuis uitvoeren en/of hun begeleiders moeten ook worden getraind in het herkennen van vroege symptomen van overgevoeligheidsreacties.

Wanneer zich bijwerkingen voordoen, moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestaakt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking. In het geval van een shock, dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt en behandeling voor shock toegepast te worden.

In de klinische onderzoeken zijn geen chronische veranderingen van de huid waargenomen. Patiënten moet worden verteld dat zij alle chronische ontstekingen, noduli of ontstekingen die op de infuusplaats ontstaan en meer dan een paar dagen aanhouden, moeten melden.

Overgevoeligheid voor IG 10%

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Deze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti-IgA-antilichamen die met extra voorzichtigheid moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA-antilichamen voor wie behandeling met subcutane IgG-producten de enige overgebleven optie is, mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met HyQvia worden behandeld.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die eerder behandelingen met humane normale immunoglobuline goed hebben verdragen.

- Bij patiënten met een groot risico op allergische reacties mag het product alleen worden toegediend indien ondersteunende zorg voor levensbedreigende reacties beschikbaar is.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van anafylaxie/overgevoeligheid (urticaria, pruritus, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling en hypotensie).
- Afhankelijk van de ernst van de reactie en de medische praktijk kan met premedicatie dit type reacties mogelijk worden voorkomen.
- Indien anafylactische of ernstige overgevoeligheid voor humane immunoglobuline bekend is, moet dit in het patiëntendossier worden vermeld.

Overgevoeligheid voor recombinant humane hyaluronidase

Bij de minste verdenking van allergische of anafylactische reacties na toediening van recombinant humane hyaluronidase, moet de infusie onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig de standaard medische behandeling worden toegepast.

Immunogeniciteit van recombinant humane hyaluronidase

Bij patiënten die in klinische studies HyQvia kregen toegediend, werd de ontwikkeling van niet-neutraliserende antistoffen tegen de component recombinant humane hyaluronidase gemeld. De mogelijkheid bestaat dat deze antistoffen een kruisreactie aangaan met endogeen PH20, waarvan bekend is dat deze tot uitdrukking komt in testes, epididymitis en sperma van volwassen mannen. Het is niet bekend of deze antistoffen enige klinische significantie hebben bij mensen.

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, werden in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn voordat ze immunoglobulinen gaan gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zoals een gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episoden, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langere perioden van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen). Controleer nauwlettend op tekenen en symptomen van trombose en beoordeel de bloedviscositeit bij patiënten met risico op hyperviscositeit. Ook bij afwezigheid van bekende risicofactoren kan trombose optreden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, inclusief kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische stoornissen en pijn op de borst, en hen moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra de eerste symptomen zich voordoen.

Hemolytische anemie

Immunoglobulineproducten bevatten bloedgroepantistoffen (bijv. A, B, D) die kunnen optreden als hemolysinen. Deze antistoffen binden aan rode bloedcellen (die kunnen worden gedetecteerd als

een positieve directe antiglobulinetest [DAT, (Coombs-test)] en, zelden, hemolyse kunnen veroorzaken. Ontvangers van immunoglobulineproducten moeten worden gecontroleerd en gevolgd op klinische symptomen van hemolyse.

Acuut nierfalen

Ernstige renale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die intraveneuze immunoglobulinetherapie kregen, met name bij producten die sucrose bevatten (HyQvia bevat geen sucrose).

Aseptische meningitis

Gevalen van aseptische meningitis zijn gemeld in samenhang met intraveneuze en subcutane immunoglobulinebehandeling; de symptomen beginnen meestal binnen enkele uren tot 2 dagen na de immunoglobulinebehandeling. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de eerste symptomen, waaronder ernstige hoofdpijn, stijfheid van de nek, suf voelen, koorts, fotofobie, nausea en braken. Stopzetting van de immunoglobulinebehandeling kan binnen enkele dagen leiden tot remissie van aseptische meningitis zonder restverschijnselen. Onderzoeken naar cerebrospinaal vocht testen vaak positief op pleiocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk afkomstig van granulocyten, en verhoogde proteïneniveaus tot een paar honderd mg/dL.

Aseptische meningitis kan vaker voorkomen in samenhang met intraveneuze immunoglobuline behandeling met hoge dosis (2 g/kg). Uit gegevens van postmarketingonderzoek bleek geen duidelijke correlatie tussen aseptische meningitis en hogere doses. De incidentie van aseptische meningitis was hoger bij vrouwen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van HyQvia

Dit geneesmiddel bevat geen suikers.

Interferentie met serologische testen

Na infusie van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische testen.

Passieve transmissie van antilichamen naar antigenen op het erythrocytoppervlak (zoals A, B of D) kan interfereren met enkele serologische testen op antilichamen tegen rode bloedcellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Infusies van immunoglobulineproducten kunnen fout-positieve waarden opleveren bij assays die afhankelijk zijn van de detectie van bèta-D-glucanen voor de diagnose van schimmelinfecties. Dit effect kan aanhouden in de weken na infusie van het product.

Overdraagbare ziekteverwekkers

Humane normale immunoglobuline en humaan serumalbumine (stabilisator van de recombinant humane hyaluronidase) worden bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma te voorkomen. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van verwekkers van infectieziekten niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn voor omhulde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde virussen hepatitis-A (HAV) en parvovirus B19.

Er bestaat geruststellend klinisch bewijs met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen, en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Natriumgehalte

De IG 10%-component is in wezen natriumvrij. De recombinante menselijke hyaluronidase bevat de volgende hoeveelheid (mg) natrium per injectieflacon:

1,25 ml - 5,0 mg
2,5 ml - 10,1 mg
5 ml - 20,2 mg
10 ml - 40,3 mg
15 ml - 60,5 mg

Dit komt overeen met 0,25 tot 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Na toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rodehond, de bof en varicella gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden verstoord zijn. Na toediening van dit geneesmiddel moet 3 maanden worden gewacht voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins mag plaatsvinden. In het geval van mazelen kan de verminderde werkzaamheid tot een jaar duren. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten daarom hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens menselijke zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.

Negen vrouwen die ooit met HyQvia zijn behandeld, zijn geïnccludeerd in een prospectieve, ongecontroleerde, multicenterisch zwangerschapsregistratie na verlening van de handelsvergunning (Studie 161301). Van de 8 zwangerschappen met bekende uitkomsten zijn er 8 levende baby's geboren met normale APGAR-scores. Er waren geen bijzondere complicaties tijdens de bevalling. Er zijn geen bijwerkingen gemeld gerelateerd aan HyQvia. Vier moeders zijn getest op anti-rHuPH20-bindende of neutraliserende antilichamen, waarbij geen antilichamen zijn vastgesteld.

Van immunoglobulineproducten is aangetoond dat ze in het derde trimester van de zwangerschap de placenta van ratten en konijnen kunnen passeren. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat schadelijke gevolgen voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de pasgeborene, niet waarschijnlijk zijn.

Onderzoek naar ontwikkelings- of reproductietoxiciteit is uitgevoerd met recombinant humaan hyaluronidase bij muizen en konijnen. Er werden geen nadelige effecten op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus geassocieerd met anti-rHuPH20-antilichamen. In deze onderzoeken werden maternale antilichamen tegen recombinant humaan hyaluronidase overgebracht op het nageslacht in utero. De effecten van antilichamen tegen de recombinant humane hyaluronidase-component van HyQvia op het menselijk embryo of de humane foetale ontwikkeling zijn momenteel niet bekend (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene van pathogenen die via de slijmvliezen het lichaam binnendringen. Eén zuigeling in de zwangerschapsregistratie (Studie 161301) kreeg borstvoeding. Alle bijwerkingen werden gerapporteerd als niet gerelateerd aan eerdere of de huidige HyQvia-behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de klinische veiligheid van HyQvia voor de vruchtbaarheid.

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten van IG 10% op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit van recombinant humane hyaluronidase met betrekking tot reproductie bij doses die worden gebruikt voor facilitering van de toediening van IG 10% (zie rubriek 5.3).

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

HyQvia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, bijvoorbeeld door duizeligheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van HyQvia waren lokale reacties. De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid en pyrexie. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig in ernst.

Humane normale immunoglobuline

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nausea, artralgie, lage bloeddruk en matige lagerugpijn kunnen soms voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken, zelfs bij patiënten die bij eerdere toediening geen overgevoelighedsreacties vertoonden.

Lokale reacties op infuusplaatsen, te weten zwelling, pijn/gevoeligheid, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en rash, kunnen zich vaak voordoen.

Gevallen van voorbijgaande aseptische meningitis, voorbijgaande hemolytische reacties, verhoogd serumcreatinine en/of acuut nierfalen zijn bij humane normale immunoglobuline waargenomen. Zie rubriek 4.4.

Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose zijn zelden waargenomen bij IV- en SC-toediening van immunoglobulineproducten.

Recombinant humane hyaluronidase

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens postmarketinggebruik van recombinant humane hyaluronidase in soortgelijke preparaten subcutaan toegediend voor de dispersie en absorptie van subcutaan toegediende vloeistoffen of geneesmiddelen, waren milde lokale reacties op de infuusplaats, zoals erytheem en pijn. Oedeem is het vaakst gemeld in samenhang met subcutane toediening van een groot vloeistofvolume.

Antilichamen tegen recombinant humane hyaluronidase

In totaal 13 van de 83 proefpersonen die deelnamen aan een hoofdonderzoek ontwikkelden een antilichaam dat tijdens het klinische onderzoek in staat bleek zich ten minste eenmaal te binden aan recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20). Deze antilichamen konden recombinant humane hyaluronidase niet neutraliseren. Een tijdelijk verband tussen bijwerkingen en de aanwezigheid van anti-rHuPH20-antistoffen kon niet worden aangetoond. Er was geen toename in incidentie of ernst van bijwerkingen bij patiënten die antilichamen tegen recombinant humane hyaluronidase hadden ontwikkeld.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van HyQvia is beoordeeld in 4 klinische onderzoeken (160602, 160603, 160902 en 161101) bij 124 unieke patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen) die 3202 infusies kregen.

De hieronder gepresenteerde tabel volgt de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank (SOC en Preferred Term Level).

De frequenties per infusie zijn geëvalueerd door gebruik te maken van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Frequentie van bijwerkingen van HyQvia				
<u>Systeem/ orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA</u>	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>
Maagdarmstelselaandoening en		Braken, nausea, buikpijn (waaronder boven- en onderbuikpijn en gevoeligheid), diarree	Abdominale distensie	

Frequentie van bijwerkingen van HyQvia				
<u>Systeem/ orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA</u>	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lokale reacties (totaal) ^a : Pijn op infuusplaats (waaronder ongemak, gevoeligheid, liespijn)	Lokale reacties (totaal): Infuusplaatserytheem, infuusplaatszwellling (waaronder lokale zwelling en oedeem), infuusplaatspruritus (waaronder vulvovaginale pruritus) Pyrexie, asthenie-aandoening en (waaronder asthenie, vermoeidheid, lethargie, malaise)	Lokale reacties (totaal): Verkleuring van infuusplaats, blauwe plek op infuusplaats (waaronder hematoom, bloeding), massa op infuusplaats (waaronder nodule), warmte op infuusplaats, verharding van infuusplaats, zwaartekrachtsoedeem/ genitale zwelling ^b (waaronder genitaal oedeem, scrotale en vulvovaginale zwelling) Oedeem (waaronder perifere zwelling), koude rillingen, hyperhidrose	Branderig gevoel
Onderzoeken			Directe Coombs-test positief	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie, musculoskeletale borstpijn	Artralgie, rugpijn, pijn in extremiteit	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid	Paresthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Erytheem, rash (waaronder erythemateus, papulair, maculo-papulair), pruritus, urticaria	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, verhoging van bloeddruk	
Nier- en urinewegaandoeningen				Hemosiderinurie

^a De volgende bijwerkingen zijn niet vermeld, maar zijn wel meegerekend in de frequentie van lokale reacties: het heet hebben, paresthesie van infuusplaats.

^b Zwaartekrachtsoedeem/genitale zwelling werd waargenomen na toediening in de onderste buikkwadranten.

Naast de bijwerkingen die werden gezien in klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld in het postmarketingonderzoek (de frequentie hiervan is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)):

Infecties en parasitaire aandoeningen: meningitis aseptisch

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: griepachtige symptomen, lekkage op de infuusplaats

Naast de hierboven vermelde bijwerkingen zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld voor subcutaan toegediende immunoglobulineproducten:
anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reactie, tremor, tachycardie, hypotensie, blozen, bleekheid, perifere koudheid, dyspneu, orale paresthesie, zwelling van het gezicht, allergische dermatitis, skeletspierstijfheid, urticaria op infuusplaats, injectieplaatsrash, alanineaminotransferase verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De lokale reacties die tijdens het klinisch hoofdonderzoek werden waargenomen, betroffen onder meer een milde zwelling op de infuusplaats (die bij de meeste infusies voorkwam) vanwege de grote infusievolumes. Deze lokale reacties werden in het algemeen echter niet beschouwd als bijwerking, tenzij ze ongemak veroorzaakten. Slechts twee gevallen van lokale bijwerkingen waren ernstig, pijn op de infuusplaats en zwelling op de infuusplaats. Twee gevallen van voorbijgaand genitaal oedeem, waarvan één geval als ernstig werd beschouwd, waren te wijten aan diffusie van het geneesmiddel van de infuusplaats in het abdomen. Alle waargenomen huidveranderingen losten in de loop van het klinisch onderzoek vanzelf op.

Pediatische patiënten

In het hoofdonderzoek 160603 waren er 2 van de 24 pediatische patiënten met totale antilichaamniveaus van anti-rHuPH20 die op of boven 1:160 lagen. Bij niemand waren neutraliserende antilichamen aanwezig.

Tijdens een prospectief multicentrisch fase 4-onderzoek in Europa werden 42 pediatische proefpersonen beoordeeld (in de leeftijd 2 tot <18 jaar) die eerder immunoglobulinetherapie ontvingen (onderzoek 161504). Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden. Geen van de proefpersonen was positief (titer ≥ 160) voor bindende anti-rHuPH20 antilichamen. HyQvia werd veilig bevonden en werd getolereerd door pediatische proefpersonen (2 tot <18 jaar oud) met PID.

De resultaten van klinische onderzoeken wijzen op vergelijkbare veiligheidsprofielen bij volwassenen en pediatische patiënten, waaronder de aard, frequentie, ernst en omkeerbaarheid van de bijwerkingen.

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

De gevolgen van overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (humane normale immunoglobuline): immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, ATC-code: J06BA01

Werkingsmechanisme

Het therapeutische effect van dit geneesmiddel wordt geleverd door de IG 10%-component. De recombinant humane hyaluronidase faciliteert de dispersie en absorptie van IG 10%.

Humane normale immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan opsoniserende en neutraliserende antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humane normale immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Deze immunoglobuline wordt meestal vervaardigd uit humane plasmapoelen van ten minste 1000 donaties en heeft een distributie van IgG-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma. Adequate doses humane normale immunoglobuline kunnen abnormaal lage IgG-niveaus herstellen tot het normale bereik.

Recombinant humane hyaluronidase is een oplosbare recombinantvorm van humane hyaluronidase die de doorlaatbaarheid verhoogt van subcutaan weefsel door tijdelijke depolymerisering van hyaluronzuur. Hyaluronzuur is een polysaccharide dat voorkomt in de intercellulaire matrix van het bindweefsel. Het wordt gedepolymeriseerd door het natuurlijke enzym hyaluronidase. Anders dan de stabiele structurele componenten van de interstitiële matrix heeft hyaluronan een zeer snelle omlooptijd met een halfwaardetijd van ca. 0,5 dagen. De recombinant humane hyaluronidase van HyQvia werkt lokaal. De effecten van hyaluronidase zijn omkeerbaar en de doorlaatbaarheid van het subcutane weefsel wordt binnen 24 tot 48 uur hersteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van HyQvia zijn beoordeeld tijdens een fase 3-onderzoek (160603) bij 83 patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen). Patiënten werden behandeld met HyQvia bij een dosisinterval van 3 of 4 weken gedurende in totaal 12 maanden (na een korte titratieperiode). De HyQvia-dosis was gebaseerd op de vorige behandeling met intraveneus toegediende IG 10% (320 tot 1000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken) en was individueel aangepast, wat zorgde voor de juiste IgG-niveaus gedurende het onderzoek.

De resultaten van het onderzoek lieten een incidentie van gevalideerde, acute, ernstige bacteriële infecties tijdens behandeling met HyQvia zien van 0,025 (bovengrens van eenzijdig 99%-betrouwbaarheidsinterval van 0,046) per jaar. De algehele infectie-incidentie was lager tijdens HyQvia-toediening dan tijdens de drie maanden intraveneuze toediening van IG 10%: de puntschatting van de infectiegraad van alle infecties per jaar was 2,97 (95% BI: 2,51 t/m 3,47) voor HyQvia en 4,51 (95% BI: 3,50 t/m 5,69) voor intraveneus toegediende IG 10%.

Voor bijna alle proefpersonen kon hetzelfde dosisinterval voor HyQvia worden aangehouden als voor de vorige intraveneuze toediening. Achtenzeventig (78) van de 83 (94%) proefpersonen kregen dezelfde dosis om de 3 á 4 weken, terwijl één persoon van 4 naar 3 weken ging, één persoon van 4 naar 2 weken en één persoon van 3 naar 2 weken (2 proefpersonen trokken zich tijdens de titratieperiode terug).

De mediaan van het aantal infuusplaatsen per maand voor HyQvia was 1,09, dit is iets lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen voor intraveneuze IG 10% in dit onderzoek (1,34), en aanzienlijk lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen in het onderzoek naar subcutane toediening van IG 10% (21,43).

Zesenzestig patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek afmaakten, namen deel aan een vervolgonderzoek (160902) ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn van HyQvia bij PID. De totale gecombineerde blootstelling van patiënten met PID bedroeg in beide onderzoeken 187,69 patiëntjaren; de langste blootstelling was voor volwassenen 3,8 jaar en voor pediatrie patiënten 3,3 jaar.

Pediatrie patiënten

HyQvia is in de hoofdonderzoeken beoordeeld in 24 pediatrie patiënten, waaronder 13 patiënten van 4 t/m 11 jaar en 11 patiënten van 12 t/m 18 jaar, die gedurende maximaal 3,3 jaar werden behandeld met een totale veiligheidservaring van 48,66 patiëntjaren (zoals beschreven in de rubriek

Klinische werkzaamheid en veiligheid). Er zijn geen aanmerkelijke verschillen waargenomen in de farmacodynamische effecten, of in de veiligheid en werkzaamheid van HyQvia tussen pediatrie patiënten en volwassenen. Zie de rubrieken 4.2 en 4.8.

HyQvia werd beoordeeld bij 42 pediatrie proefpersonen (leeftijd 2 tot <18 jaar) in een multicentrisch, niet-gecontroleerd fase 4-onderzoek bij pediatrie proefpersonen die eerder immunoglobulinetherapie hebben ontvangen. Er zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden na behandeling met HyQvia bij pediatrie proefpersonen met PID.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met HyQvia in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten naar de behandeling van primaire immunodeficiëntie als model voor vervangingsbehandeling (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van HyQvia, stijgen de serum-IgG-niveaus in de circulatie van de ontvanger tot een piekconcentratie na ongeveer 3 tot 5 dagen.

Gegevens uit de klinische onderzoeken naar HyQvia wijzen uit dat de serum-IgG-dalconcentraties kunnen worden onderhouden met doseringsschema's van 320 tot 1000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken, toegediend met intervallen van 3 of 4 weken.

De farmacokinetische gegevens van HyQvia zijn beoordeeld in een klinisch onderzoek bij patiënten van 12 jaar en ouder die lijden aan PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen). De farmacokinetische resultaten zijn aangegeven in de volgende tabel, en vergeleken met gegevens voor intraveneuze toediening van IG 10% verkregen in hetzelfde onderzoek.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

Farmacokinetische parameters van HyQvia vergeleken met intraveneuze toediening van IG 10%		
Parameter	HyQvia Mediaan (95% BI) n = 60	IVIG 10% Mediaan (95% BI) n = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 t/m 11,2)	10,1 (9,5 t/m 10,9)
AUC per week [g*dagen/l]	90,52 (83,8 t/m 98,4)	93,9 (89,1 t/m 102,1)
T _{max} [dagen]	5,0 (3,3 t/m 5,1)	0,1 (0,1 t/m 0,1)
Duidelijke klaring of klaring [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 t/m 1,79)	1,4 (1,2 t/m 1,4)
Terminale halfwaardetijd [dagen]	45,3 (41,0 t/m 60,2)	35,7 (32,4 t/m 40,4)

Pediatrie patiënten

In het klinisch onderzoek naar HyQvia zijn geen verschillen waargenomen in plasma-IgG-dalconcentraties tussen volwassenen en pediatrie patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van IG 10% is aangetoond in diverse niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van en interferentie met de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeen of mutageen potentieel van recombinant humane hyaluronidase bij dieren zijn niet uitgevoerd. Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gemeld bij muizen, konijnen en cynomolgus-ape die werden blootgesteld aan antilichamen die binden aan recombinant humane hyaluronidase en soortspecifieke hyaluronidase. Reversibele onvruchtbaarheid is gemeld bij mannelijke en vrouwelijke cavia's die werden geïmmuniseerd om de productie van antilichamen voor hyaluronidase op te wekken. De antilichamen voor hyaluronidase hadden echter geen invloed op de reproductie na immunisatie van muizen, konijnen, schape of cynomolgus-ape. De effecten van antilichamen die binden aan recombinant humane hyaluronidase op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

Glycine

Water voor injecties

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchloride

Dibasisch natriumfosfaat

Humane albumine

Dinatrium-EDTA (ethyleendiaminetetra-azijnzuur)

Calciumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-regulering)

Zoutzuur (voor pH-regulering)

Water voor injecties

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.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

25, 50, 100, 200 of 300 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutylrubber).

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 of 15 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber).

Verpakkingsgrootte:

Eén injectieflacon met IG 10% en één injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase in een dubbele injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht. Gebruik geen verwarmingsapparaten, inclusief magnetrons.

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. Recombinant humane hyaluronidase is een heldere, kleurloze oplossing.

De injectieflacons moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Niet schudden.

De HyQvia-componenten vóór toediening niet mengen.

Gebruik geen toegangshulpmiddelen met luchtinlaat op de injectieflacons om de recombinant humane hyaluronidase uit de flacons te halen.

Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden en toedienen van HyQvia. Als meer dan één injectieflacon met het geneesmiddel IG 10% of recombinant humane hyaluronidase nodig is om de vereiste infusiedosis te verkrijgen, moeten de IG 10% en/of recombinant humane hyaluronidase vóór toediening afzonderlijk worden bereid in geschikte oplossingcontainers. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten worden afgevoerd.

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

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen, Oostenrijk

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

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2013
Datum van verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022

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