

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humalog 200 eenheden/ml KwikPen, oplossing voor injectie in voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 200 eenheden (overeenkomend met 6,9 mg) insuline lispro\*. Iedere pen bevat 600 eenheden insuline lispro in 3 ml oplossing.

\* geproduceerd in E. Coli, door DNA Recombinatie-techniek.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. KwikPen  
Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus die insuline nodig hebben voor de handhaving van normale glucosehomeostase. Humalog 200 eenheden/ml KwikPen is ook geïndiceerd voor de initiële stabilisatie bij diabetes mellitus.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering dient door de arts te worden bepaald, volgens de behoefte van de patiënt.

Humalog kan kort voor de maaltijd toegediend worden en indien nodig kort na de maaltijd.

Subcutaan toegediende Humalog heeft een snel effect en heeft een kortere werkingsduur (2 tot 5 uur) in vergelijking met oplosbare insuline. Deze vlotte intrede van werking maakt het mogelijk om een Humalog injectie zeer kort voor een maaltijd te geven. Het tijdsverloop van de werkzaamheid van iedere insuline kan zeer variëren tussen verschillende personen of op verschillende tijdstippen in dezelfde persoon. Onafhankelijk van de injectieplaats blijft de snellere aanvang van werking behouden vergeleken met oplosbare insuline. De werkingsduur van Humalog afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddorstrooming, temperatuur en fysieke inspanning.

Humalog mag op advies van de arts worden gebruikt in combinatie met een langerwerkende humane insuline of orale sulfonylureumderivaten.

#### Humalog 100 eenheden/ml KwikPen en Humalog 200 eenheden/ml KwikPen

Humalog KwikPen is in twee sterktes beschikbaar. Voor beide geldt dat de benodigde dosis wordt gekozen in eenheden. Beide voorgevulde pennen, de Humalog 100 eenheden/ml KwikPen en Humalog 200 eenheden/ml KwikPen, geven 1 – 60 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie. De dosisteller laat het aantal eenheden zien, onafhankelijk van de sterkte, en er dient **geen** dosisomzetting plaats te vinden bij het overzetten van een patiënt op een nieuwe sterkte. Humalog 200 eenheden/ml KwikPen dient gereserveerd te worden voor de behandeling van diabetespatiënten die dagelijks meer dan 20 eenheden snelwerkende insuline nodig hebben. De insuline-lispro-oplossing die 200 eenheden/ml bevat, dient niet uit de voorgevulde pen (de KwikPen) gehaald te worden of gemengd te worden met een andere insuline (zie rubrieken 4.4 en 6.2).

## *Speciale patiëntgroepen*

### Nierfunctiestoornis

Ten gevolge van nierinsufficiëntie kan de insulinebehoefte verminderd zijn.

### Leverfunctiestoornis

De insulinebehoefte kan afnemen bij patiënten met een leverfunctiestoornis vanwege een verminderde capaciteit voor de gluconeogenese en een verminderde insulineafbraak. Bij patiënten met een chronische leverfunctiestoornis kan een verhoging van de insulineresistentie echter leiden tot een verhoogde insulinebehoefte.

### Wijze van toediening

Humalog oplossing voor injectie dient subcutaan te worden toegediend.

Subcutane toediening dient plaats te vinden in de bovenarm, de dijen, de billen of de buik. De injectieplaats dient te worden afgewisseld, zodat dezelfde injectieplaats niet vaker wordt gebruikt dan ongeveer eens per maand.

Er dient zorgvuldigheid te worden betracht wanneer Humalog subcutaan wordt toegediend, om er zeker van te zijn dat er niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd. Na de injectie dient de injectieplaats niet gemasseerd te worden. De patiënten moeten worden geïnstrueerd om de juiste injectietechniek toe te passen.

Humalog 200 eenheden/ml KwikPen oplossing voor injectie dient niet in een insuline-infusiepomp gebruikt te worden.

Humalog 200 eenheden/ml KwikPen oplossing voor injectie dient niet intraveneus gebruikt te worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Hypoglykemie.

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

### Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk

Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient onder strikt medische supervisie te geschieden. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type (oplosbaar, isofaan, langwerkend, etc), oorsprong (dierlijk, humaan, humane insuline analogon) en/of methode van fabricage (recombinant-DNA t.o.v. insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een verandering in dosering nodig maken. Voor snelwerkende insulines moet elke patiënt, ook al staat deze op basale insuline, de dosis van beide insulines optimaliseren om de glykemische controle gedurende de hele dag onder controle te houden, voornamelijk nachtelijke/nuchtere bloedglucosespiegels.

### Hypoglykemie en hyperglykemie

Conditie die de vroege waarschuwingssignalen van hypoglykemie kunnen veranderen of minder duidelijk merkbaar kunnen maken zijn een langdurige periode van diabetes, een intensievere insulinetherapie, een diabetische zenuwaandoening of geneesmiddelen zoals bèta-blokkers.

Door een aantal patiënten, die hypoglykemische reacties ondervonden na omzetting van insuline van dierlijke oorsprong naar humane oorsprong, werd gemeld dat zij de vroege waarschuwingssignalen van een hypoglykemie minder duidelijk of anders hebben ervaren dan bij de voorheen door hen gebruikte insuline. Niet gecorrigeerde hypoglykemische en hyperglykemische reacties kunnen leiden tot bewusteloosheid, coma en overlijden.

Het gebruik van inadequate doseringen of stopzetting van de behandeling kan, met name bij insuline-afhankelijke diabetes, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose; situaties die potentieel levensbedreigend zijn.

#### Insulinebehoefte en dosisaanpassing

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn gedurende ziektes of in het geval van emotionele stoornissen.

Aanpassing van de insulinedosering kan ook nodig zijn bij verhoogde fysieke inspanning van de patiënt of bij verandering van het gebruikelijke dieet. Inspanning die direct na de maaltijd wordt verricht, kan de kans op hypoglykemie vergroten. Een consequentie van de farmacodynamiek van snelwerkende insuline-analoga is dat wanneer een hypoglykemie ontstaat, deze na een injectie eerder kan optreden in vergelijking tot oplosbare humane insuline.

#### Combinatie van Humalog met pioglitazon:

Gevallen van hartfalen zijn gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van pioglitazon en insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Dit moet in gedachte worden gehouden als behandeling met de combinatie van pioglitazon en Humalog wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten worden geobserveerd op klachten en verschijnselen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Indien er enige verslechtering in hartklachten optreedt, moet de toediening van pioglitazon worden gestopt.

Het vermijden van medicatiefouten bij gebruik van insuline lispro (200 eenheden/ml) in voorgevulde pen: De insuline-lispro-oplossing voor injectie met 200 eenheden/ml mag niet worden overgebracht vanuit de voorgevulde pen, de KwikPen, in een injectiespuit. De markeringen op de injectiespuit zullen de dosis niet correct afmeten. Overdosering kan ernstige hypoglykemie tot gevolg hebben. De insuline-lispro-oplossing voor injectie van 200 eenheden/ml mag niet worden overgebracht vanuit de KwikPen in enig ander toedieningssysteem, waaronder insuline-infusiepompen.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden altijd het insuline-etiket te controleren vóór iedere injectie om toevallige verwisselingen van twee verschillende sterktes Humalog of andere insulineproducten te voorkomen.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen het is in essentie “natriumvrij”.

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

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen met hyperglykemische activiteit zoals orale anticonceptiva, corticosteroiden of schildkliersubstitutie therapie, danazol, bèta-2-stimulantia (zoals ritodrine, salbutamol, terbutaline). De insulinebehoefte kan verminderd zijn bij gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen met hypoglykemische activiteit, zoals orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, salicylaten (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur), sulfonamiden, bepaalde antidepressiva (monoamineoxidaseremmers, selectieve serotonineheropnameremmers), bepaalde ACE-remmers (captopril, enalapril), angiotensine-II-receptorblokkers, bèta-blokkers, octreotide, of alcohol.

De arts dient geraadpleegd te worden als andere geneesmiddelen gebruikt worden als toevoeging aan Humalog 200 eenheden/ml KwikPen (zie rubriek 4.4).

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

#### Zwangerschap

Gegevens over een groot aantal blootgestelde zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor bijwerkingen van insuline lispro bij zwangerschap of voor de gezondheid van de foetus/pasgeborene.

Het is van groot belang een goede instelling te handhaven bij met insuline behandelde patiënten (insuline-afhankelijke of zwangerschapsdiabetes) gedurende de zwangerschap. De insulinebehoefte

daalt in het algemeen gedurende het eerste trimester en neemt toe gedurende het tweede en derde trimester. Patiënten met diabetes dient te worden geadviseerd hun arts te informeren omtrent zwangerschap of indien zwangerschap wordt overwogen. Een zorgvuldige controle van de glucose-instelling, alsmede van de algemene gezondheid, is essentieel bij zwangere diabetespatiënten.

#### Borstvoeding

Bij patiënten met diabetes die borstvoeding geven kan het nodig zijn de insulinedosering en/of het dieet aan te passen.

#### Vruchtbaarheid

In dierstudies induceerde insuline lispro geen vruchtbaarheidsstoornissen (zie rubriek 5.3).

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

Het vermogen van patiënten zich te concentreren en te reageren kan verslechteren door een hypoglykemie. Dit kan een risico zijn in situaties waar dit vermogen van specifiek belang is (bijvoorbeeld autorijden of bedienen van machines).

Patiënten dient te worden geadviseerd maatregelen te nemen om een hypoglykemie tijdens het autorijden te vermijden. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die minder of niet bewust zijn van de waarschuwingssignalen van een hypoglykemie of bij patiënten met frequente episoden van hypoglykemie. Het afraden van autorijden moet onder deze omstandigheden in overweging worden genomen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hypoglykemie is de meest frequent optredende bijwerking van insuline-lisprotherapie waar een diabetes last van kan hebben. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewusteloosheid, en in extreme gevallen tot overlijden. Geen specifieke frequentie voor hypoglykemie is gerapporteerd aangezien hypoglykemie een resultaat is van zowel insulinedosering als andere factoren zoals bijvoorbeeld mate van dieet en lichaamsbeweging van de patiënt.

#### Tabel met bijwerkingen

De volgende verwante bijwerkingen uit klinische studies staan in de lijst hieronder als MedDRA voorkeursterm, gerangschikt per systeemorgaanklasse en in volgorde van afnemende incidentie (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:  $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					
Lokale allergie		X			
Systemische allergie				X	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					
Lipodystrofie			X		

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Lokale allergie*

Vaak treden lokale overgevoelighedsreacties op. Roodheid, zwelling en jeuk kunnen voorkomen op de injectieplaats. Deze reactie gaat meestal in een paar dagen tot een paar weken over. In sommige gevallen kan deze reactie gerelateerd worden aan andere factoren dan de insuline, zoals irriterende stoffen in het huidreinigingsmiddel, of een slechte injectietechniek.

### *Systemische allergie*

Systemische allergie, dat zelden optreedt maar potentieel ernstiger is, is een gegeneraliseerde allergie voor insuline. Het kan huiduitslag over het gehele lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling, bloeddrukdaling, snelle pols, of transpiratie veroorzaken. Ernstige gevallen van gegeneraliseerde allergie kunnen levensbedreigend zijn.

### *Lipodystrofie*

Lipodystrofie kan soms optreden op de injectieplaats.

### *Oedeem*

Er zijn met insulinetherapie gevallen van oedeem gemeld, in het bijzonder als voorafgaande slechte metabole controle verbeterd is door intensievere insulinetherapie.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke definitie van insuline-overdosering, omdat serumglucoseconcentraties het resultaat zijn van een complex samenspel van insulinespiegels, de beschikbaarheid van glucose en andere metabole processen. Hypoglykemie kan optreden ten gevolge van een overmaat aan insulineactiviteit ten opzichte van de voedselinname en het energieverbruik.

Hypoglykemie kan gepaard gaan met een gevoel van lusteloosheid, verwardheid, palpitations, hoofdpijn, zweten en overgeven.

Milde hypoglykemische episodes kunnen worden gecorrigeerd door het eten van enkele suikerklontjes of andere glucose- of suiker-bevattende producten.

De correctie van matig-ernstige hypoglykemie kan worden bereikt door intramusculair of subcutaan glucagon toe te dienen, gevolgd door het eten van koolhydraten nadat de patiënt voldoende is hersteld. Patiënten die niet reageren op glucagon dienen glucose-oplossing intraveneus toegediend te krijgen.

Indien de patiënt comateus is, dient glucagon intramusculair of subcutaan te worden toegediend. Glucose-oplossing dient echter intraveneus te worden toegediend indien glucagon niet beschikbaar is of als de patiënt niet reageert op glucagon. Zodra het bewustzijn is teruggekeerd, dient de patiënt een maaltijd gegeven te worden.

Voortgezette inname van koolhydraten en observatie kunnen noodzakelijk zijn omdat hypoglykemie kan terugkeren na een ogenschijnlijk klinisch herstel.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, insulines en analogen voor injectie, snelwerkend, ATC code A10AB04

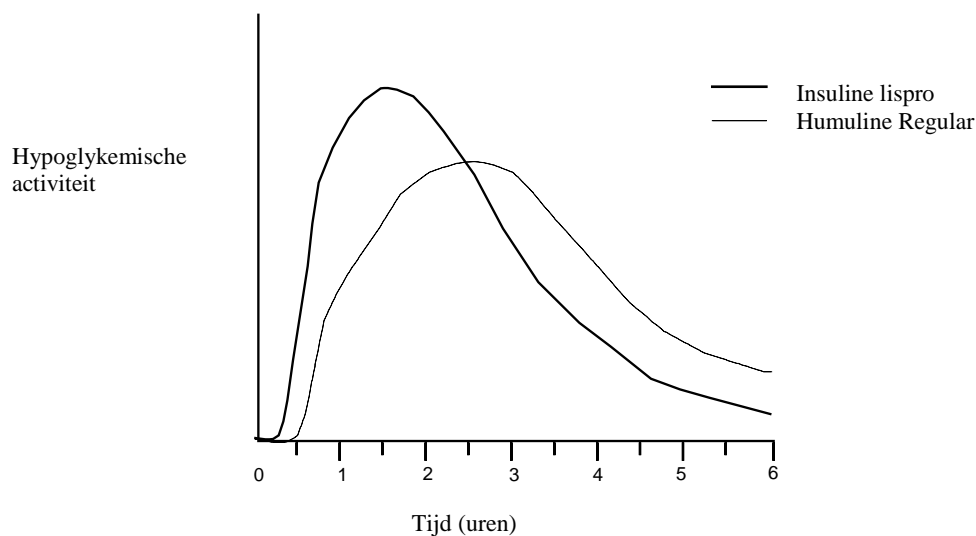
De voornaamste activiteit van insuline lispro is de regulering van het glucosemetabolisme.

Verder heeft insuline nog verschillende andere anabole en anti-katabole werkingen op verschillende weefsels. In spierweefsel veroorzaakt insuline: toegenomen synthese van glycogeen, vetzuren, glycerol en eiwit, een verhoogde opname van aminozuren, afgenomen glucogenolyse, glyconeogenese, ketogenese, lipolyse, eiwitkatabolisme en aminozuuruitscheiding.

Insuline lispro heeft een snelle intrede van effect (ongeveer 15 minuten), waardoor het dichterbij de maaltijd gegeven kan worden (van 0 tot 15 minuten) in vergelijking met oplosbare insulinepreparaten (30 tot 45 minuten voor de maaltijd). Insuline lispro werkt snel en heeft een kortere duur van werkzaamheid (2 tot 5 uur) vergeleken met oplosbare insuline.

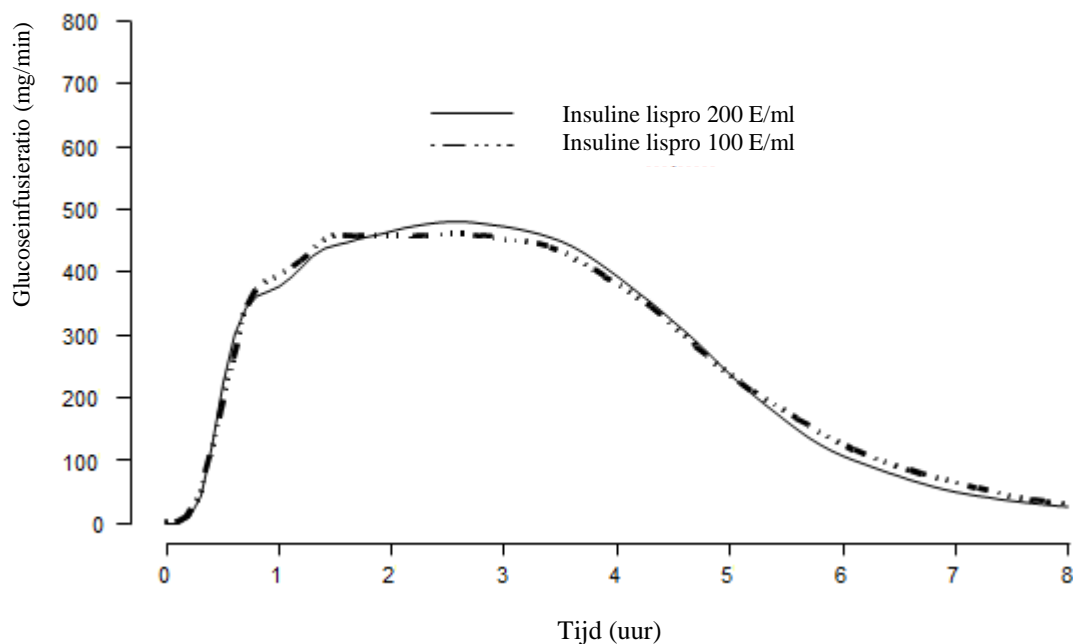
Klinische studies bij patiënten met type I en type II diabetes hebben aangetoond dat insuline lispro de postprandiale hyperglykemie verlaagt in vergelijking met oplosbare humane insuline. Het tijdsverloop van de werkzaamheid van insuline lispro kan variëren tussen verschillende personen of op verschillende tijdstippen bij dezelfde persoon en is afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddorstrooming, temperatuur en fysieke inspanning. Het typische activiteitsprofiel na subcutane toediening staat hierna weergegeven.

**Figuur 1:**



Bovenstaande afbeelding (figuur 1) weerspiegelt de relatieve hoeveelheid glucose die nodig is gedurende een bepaalde tijd, om de bloedglucosespiegel van iemand dichtbij de nuchtere waarde te houden, en is een indicator voor het effect van deze insulines (100 eenheden/ml) op het glucosemetabolisme in de tijd.

Na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis van 20 eenheden aan gezonde individuen was de farmacodynamische respons van insuline lispro 200 eenheden/ml oplossing voor injectie gelijk aan die van insuline lispro 100 eenheden/ml oplossing voor injectie, zoals te zien is in de afbeelding hieronder (figuur 2).



**Figuur 2:** Rekenkundig gemiddelde glucose-infusieratio versus tijdsprofielen na subcutane toediening van 20 eenheden insuline lispro 200 eenheden/ml of insuline lispro 100 eenheden/ml

Studies bij patiënten met type II diabetes die zijn ingesteld op een maximale doses sulfonylureumderivaten hebben aangetoond dat toevoeging van insuline lispro de HbA1c significant reduceert in vergelijking met sulfonylureumderivaten alleen. De reductie van HbA1c zou ook worden verwacht met andere insulineproducten, bijvoorbeeld oplosbare of isofane insulines.

Klinische studies bij patiënten met type I en type II diabetes hebben aangetoond dat insuline lispro het aantal episodes van nachtelijke hypoglykemieën verlaagt in vergelijking met oplosbare humane insuline. In enkele studies was de reductie van nachtelijke hypoglykemieën geassocieerd met toegenomen episodes van hypoglykemie overdag.

De glucodynamische respons op insuline lispro wordt niet beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen. Glucodynamische verschillen tussen insuline lispro en oplosbare humane insulines, zoals gemeten tijdens 'glucose clamp procedure', bleven gehandhaafd bij een grote variatie in nierfunctieactiviteiten.

Het is aangetoond dat insuline lispro op molaire basis equipotent is aan humane insuline maar het effect treedt sneller op en duurt korter.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van insuline lispro weerspiegelt een stof die snel geabsorbeerd wordt en een piekplasmaspiegel bereikt 30 tot 70 minuten na subcutane injectie. Gelet op de klinische relevantie van deze kinetiek is het meer aangewezen het activiteitsprofiel (zie 5.1 hierboven) te bestuderen.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis behoudt insuline lispro een snellere absorptie vergeleken met oplosbare humane insulines. Bij patiënten met type II diabetes, met een grote variatie in nierfunctieactiviteiten, werden de farmacokinetische verschillen tussen insuline lispro en oplosbare humane insulines in het algemeen gehandhaafd en waren onafhankelijk van de nierfunctie. In

patiënten met een leverfunctiestoornis behoudt insuline lispro een snellere absorptie en eliminatie vergeleken met oplosbare humane insulines.

Na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis van 20 eenheden aan gezonde individuen was insuline lispro 200 eenheden/ml oplossing voor injectie bioequivalent aan insuline lispro 100 eenheden/ml oplossing voor injectie. Ook de tijd tot de maximale concentratie was bij beide formuleringen gelijk.

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

In *in-vitro*-testen, waaronder binding aan insulinereceptoren en effecten op cellen in groei, gedroeg insuline lispro zich op een wijze die erg lijkt op humane insuline. Studies toonden eveneens aan dat de dissociatie van de binding aan de insuline-receptor van insuline lispro gelijkwaardig is aan die van humane insuline. Acute, 1 maand en 12 maanden durende toxicologische studies vertoonden geen significante toxische effecten.

In dierstudies induceerde insuline lispro geen fertiliteitstoornissen, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Metacresol  
Glycerol  
Trometamol  
Zinkoxide  
Water voor injectie  
Zoutzuur en natriumhydroxide (om de pH in te stellen).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met enig andere insuline of andere geneesmiddelen. De oplossing voor injectie dient niet verdund te worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongebruikte voorgevulde pennen

3 jaar.

#### Na het eerste gebruik

28 dagen.

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

#### Ongebruikte voorgevulde pennen

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Niet blootstellen aan overmatige hitte of direct zonlicht.

#### Na het eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde pen dient niet met de naald eraan bevestigd bewaard te worden.

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

Type I glazen patronen, afgesloten met chloorbutyl stopjes en zuigers, en verzegeld met aluminium afdekdopjes. Dimeticon of een siliconenemulsie kan gebruikt worden om de zuigers van de patronen



en/of het glas van de patronen te behandelen. De 3 ml patronen, die 600 eenheden insuline lispro bevatten (200 eenheden/ml), zijn ingesloten in een niet te hergebruiken injectiepen, genaamd de "KwikPen". Naaldjes worden niet meegeleverd.

1 voorgevulde pen van 3 ml  
2 voorgevulde pennen van 3 ml  
5 voorgevulde pennen van 3 ml  
Multiverpakkingen met 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen van 3 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik en hantering

De Humalog oplossing dient helder en kleurloos te zijn. Humalog dient niet gebruikt te worden wanneer het troebel, visceus of licht verkleurd is, of als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

### Hanteren van de voorgevulde pen

Voordat de KwikPen wordt gebruikt, moet de gebruikershandleiding, bijgevoegd in de bijsluiters, aandachtig worden gelezen. De KwikPen moet worden gebruikt zoals aangegeven in de gebruikershandleiding.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/96/007/039  
EU/1/96/007/040  
EU/1/96/007/041  
EU/1/96/007/042

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 1996  
Datum van laatste verlenging: 30 april 2006

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

1 oktober 2014

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