

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Vaqta 25 E, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Hepatit A-vaccin, inaktiverat, adsorberat
För barn och ungdomar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:
Hepatit A-virus (stam CR 326F) (inaktiverat)^{1,2} 25 E³

¹ Framställt på humana diploida (MRC-5) fibroblastceller.

² Adsorberat på amorft aluminiumhydroxyfosfatsulfat (0,225 mg Al³⁺).

³ Enheter uttryckta enligt tillverkarens - Merck Sharp & Dohme LLC - egen referensstandard.

Vaccinet kan innehålla spår av neomycin och formaldehyd som används vid tillverkningen. Se avsnitt 4.3 och 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vaqta 25 E är indicerat som aktiv pre-exponeringsprofylax mot sjukdom orsakad av hepatit A-virus. Vaqta 25 E rekommenderas till friska personer från 12 månader till 17 års ålder som riskerar att få infektionen eller sprida infektionen vidare eller vilka riskerar livshotande sjukdom vid infektion (t.ex. hepatit C med diagnostiserad leversjukdom).

Användning av Vaqta ska baseras på officiella rekommendationer.

För att uppnå ett optimalt antikroppssvar bör primärdosen ges minst 2, helst 4 veckor före förväntad exponering för hepatit A-virus.

Vaqta förebygger inte hepatit orsakad av andra infektionsagens än hepatit A-virus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En vaccinationsserie består av en primärdos och en boosterdos givna enligt följande schema:

Primärdos:

Personer i åldern 12 månader t.o.m. 17 år bör få en singeldos vaccin på 0,5 ml (25 E) vid det valda vaccinationstillfället.

Säkerhet och effektdata på barn <12 månader föreligger ännu inte.

Boosterdos:

Personer som erhållit en primärdos vid en ålder av 12 månader t.o.m. 17 år bör få en boosterdos på 0,5 ml (25 E) 6 till 18 månader efter den första dosen.

Antikroppar mot hepatit A-virus (HAV) kvarstår i minst 10 år efter den andra dosen (d.v.s. boosterdosen). Med stöd av matematiska modeller förmodas antikropparna kvarstå i minst 25 år (se avsnitt 5.1).

Utbytbarheten av boosterdosen

Data från vuxna 18-83 år visar att en boosterdos av Vaqta kan ges 6-12 månader efter en primärdos av andra inaktiverade hepatit A-vacciner. Inga sådana data föreligger för Vaqta (25 E) presentationen.

Administreringssätt

Vaqta bör injiceras INTRAMUSKULÄRT. Deltoideusmuskeln är att föredra som injektionsställe. Den anterolaterala lårregionen kan användas på spädbarn om deltoideusmuskeln inte är fullt utvecklad. Vaccinet bör inte ges subkutan eller intradermalt eftersom sådan administrering kan medföra att svaret inte blir optimalt.

För personer med blödningsrubbningsrisker som riskerar blödning efter intramuskulära injektioner (t ex blödarsjuka) kan andra åtgärder vidtas. Vaccinet kan t ex administreras intramuskulärt efter att ett antihemofilmedel eller annan liknande terapi givits, eller så kan tryck appliceras. Vaccinet kan administreras subkutan till dessa personer.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Anamnes med överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot neomycin eller mot formaldehyd (som kan förekomma som spårmängder, se avsnitt 2 och 4.4).

Vaccination bör uppskjutas i fall av pågående allvarlig infektion med feber.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Personer som utvecklar symptom på överkänslighet efter en injektion av Vaqta bör inte få ytterligare injektioner av vaccinet.

Vaccinet kan innehålla spårmängder av neomycin och formaldehyd vilka används i tillverkningsprocessen (se avsnitt 2 och 4.3).

Vaqta får inte administreras i blodkärl.

Kvalitativt test för antikroppar mot hepatit A före immunisering bör övervägas utifrån möjligheten av en tidigare genomgången hepatit A-virusinfektion hos patienter som är uppvuxna i högendemiska områden och/eller patienter som har haft gulsot.

Vaqta ger inte ett omedelbart skydd mot hepatit A. Det kan dröja 2 till 4 veckor innan antikroppar kan detekteras.

Vaqta förebygger inte hepatit orsakad av andra infektiösa agens än hepatit A-virus. På grund av den långa inkubationstiden (ca 20-50 dagar) för hepatit A-infektion, är det möjligt, att latent infektion redan föreligger när vaccinet ges. Hos sådana personer är skyddseffekten osäker.

I likhet med andra vacciner, bör lämplig behandling, inklusive adrenalin, finnas tillgängliga för omedelbart användande i händelse av anafylaktisk eller anafylaktoid reaktion.

I likhet med andra vacciner, ger vaccination med Vaqta inte nödvändigtvis ett skyddande immunsvär hos alla mottagliga individer.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risk för sämre immunsvär föreligger hos personer med maligna sjukdomar eller till personer under immunosupprimerande behandling eller till personer som av annan anledning är immunkomprometterade.

Känd eller förmodad exponering för HAV/Resor till endemiska områden

Användning tillsammans med immunglobulin

För personer som har behov av akut profylax efter att ha blivit exponerade för hepatit A och för personer som har behov av både akut- och långtidsskydd (t ex personer som med kort varsel skall resa till endemiska områden), i länder där immunglobulin finns att tillgå, kan Vaqta ges samtidigt med immunglobulin om separata injektionsställen och sprutor används. Den erhållna antikroppstitern blir sannolikt lägre än när vaccinet ges separat men den kliniska betydelsen av denna observation har inte blivit klarlagd.

Användning tillsammans med andra vacciner

Hepatit A-respons har visats vara likartad oavsett om Vaqta gavs som enda vaccin eller samtidigt med mässlings-, påssjuka-, röda hund-, vattkopps-, 7-valent pneumokock-konjugat-, inaktiverat polio-, difteritoxoid-, tetanustoxoid-, acellulärt kikhoste- eller *Haemophilus influenzae* b-vaccin. Respons av mässlings-, påssjuka-, röda hund-, vattkopps-, 7-valent pneumokock-konjugat-, inaktiverat polio-, difteritoxoid-, tetanustoxoid-, acellulärt kikhoste- och *Haemophilus influenzae* b-vaccin påverkades inte av samtidig administrering av Vaqta. Studier hos vuxna i åldern 18-54 år har visat att Vaqta kan administreras samtidigt som vaccin mot gula febern och polysackarid-tyfoidvaccin.

Vaqta får inte blandas med andra vacciner i samma injektionsspruta. När samtidig administration är nödvändig, måste olika injektionsställen och separata injektionssprutor användas för varje vaccin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det är inte undersökt om Vaqta kan förorsaka fosterskador vid administration till gravida eller om reproduktionskapaciteten påverkas. Vaqta bör inte ges till gravida såvida inte en hög risk för hepatit A-infektion föreligger och när möjliga fördelar med vaccinationen överväger riskerna för fostret.

Amning

Det är inte känt om Vaqta passerar över i modersmjölken. Inte heller är det undersökt huruvida ammande barn påverkas om modern vaccineras med Vaqta. Vaqta bör därför användas med försiktighet till mödrar som ammar.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med Vaqta.

Reproduktionsstudier på djur har inte gjorts med Vaqta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vaqta förväntas dock ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Barn 12-23 månader

I fem kombinerade kliniska studier fick 4 374 barn mellan 12 och 23 månaders ålder en eller två 25 E-doser av Vaqta. Av de 4 374 barn som fick Vaqta fick 3 885 (88,8 %) barn 2 doser Vaqta och 1 250 (28,6 %) barn fick Vaqta samtidigt med andra vacciner. Barnen kontrollerades för förhöjd temperatur och biverkningar vid injektionsstället under en 5-dagars period efter vaccineringen och systemiska biverkningar, inkluderande feber, under en 14-dagars period efter vaccineringen.

I tre av de fem protokollen som specifikt frågade efter hudrodnad, smärta/ömheter och svullnad på injektionsstället dagligen, från dag 1 till dag 5 efter vaccineringen, var den oftast rapporterade biverkningen vid injektionsstället efter någon dos av Vaqta smärta/ömheter vid injektionsstället.

Den vanligaste systemiska biverkningen bland dem som fick endast Vaqta var feber och irritation. Data från de fem protokollen kombinerades då liknande metoder för insamling av systemiska biverkningar användes.

Barn/ungdomar (2-17 år)

I kliniska studier med 2 595 friska barn (≥ 2 år) och ungdomar som fick en eller flera doser hepatit A-vaccin, följdes personerna med avseende på förhöjd temperatur och lokala reaktioner under en 5-dagarsperiod efter vaccinationen och systemiska biverkningar inklusive feber under en 14-dagarsperiod efter vaccinationen. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, vanligtvis lindriga och övergående.

De biverkningar som rapporterades som vaccinrelaterade anges nedan efter avtagande frekvens inom varje organsystem.

Säkerhetsstudie efter introduktion på marknaden

I en säkerhetsstudie efter introduktion på marknaden fick totalt 12 523 personer mellan 2-17 år en eller två doser med Vaqta. Inga allvarliga, vaccinrelaterade biverkningar identifierades. Inga icke-allvarliga, vaccinrelaterade biverkningar ledde till läkarbesök.

Sammanfattningstabell över biverkningar

I tabellerna nedan presenteras de biverkningar som rapporterats som vaccinrelaterade i kliniska studier och i en säkerhetsstudie efter introduktion på marknaden samt biverkningar som rapporterats spontant efter användning av det marknadsförda vaccinet.

Biverkningarna är rangordnade under rubriker efter frekvens med följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($> 1/1000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/1000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Barn 12-23 månader

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni ¹
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Multipla allergier
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mindre vanliga	Minskad aptit, anorexi
	Sällsynta	Dehydrering
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Sömnlöshet, rastlöshet
	Sällsynta	Oro, nervositet, fobi, skrikande, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mindre vanliga	Dåsighet, gråt, letargi, hypersomni, dålig sömnkvalitet
	Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, ataxi
	Ingen känd frekvens	Guillain-Barrés syndrom ¹
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Skorpbildning på ögonlockskanten
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga	Rinorré, hosta, täppt näsa
	Sällsynta	Förträngning i övre luftvägar, nysningar, astma, allergisk rinit, smärta i svalg
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
	Mindre vanliga	Kräkningar
	Sällsynta	Flatulens, bukspänning, smärta i övre delen av buken, missfärgad avföring, ökade tarmrörelser, illamående, obehag i magen, förstoppning, rapning, spädbarnsuppstötningar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag, blöjdermatit
	Sällsynta	Urtikaria, kallsvettning, eksem, generaliserat erytem, papulösa utslag, blåsor, erytem, generaliserade utslag, värmeutslag, överdriven svettning, varm hud
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Sällsynta	Synovit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Smärta/ömhet vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället
	Vanliga	Svullnad vid injektionsstället, feber, irritation, värmekänsla vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Hematom vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, sjukdomskänsla, utslag vid injektionsstället
	Sällsynta	Smärta, blödning vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, obehagskänsla, trötthet, onormal gång, missfärgning vid injektionsstället, papel vid injektionsstället, urtikaria vid injektionsstället, värmekänsla

¹ Spontana rapporter efter användning av marknadsfört vaccin

Barn/ungdomar (2-17 år)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni ¹
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	Anorexi
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Irritation
	Sällsynta	Nervositet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
	Sällsynta	Dåsighet, parestesier
	Ingen känd frekvens	Guillain-Barrés syndrom ¹
<i>Öron och balansorgan</i>	Sällsynta	Öronvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Rodnad
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Nästäppa, hosta, rinorré
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag, klåda
	Sällsynta	Urtikaria, svettningar
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Armsmärta (i den injicerade armen), artralgi, myalgi
	Sällsynta	Stelhet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Smärta och ömhet vid injektionsstället
	Vanliga	Värmekänsla vid injektionsstället, erytem och svullnad, feber, ekkymos vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Asteni/trötthet, klåda och smärta/ömhet vid injektionsstället
	Sällsynta	Induration vid injektionsstället, influensaliknande symtom, bröstsmärta, smärta, värmekänsla, skorpbildning vid injektionsstället, stelhet/styvhet och brännande känsla

¹ Spontana rapporter efter användning av marknadsfört vaccin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Liksom med alla vacciner kan allergiska reaktioner, som i sällsynta fall leder till chock, förekomma (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det föreligger inga data angående överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot virusinfektioner, vaccin mot hepatit A, inaktiverat helvirusvaccin, ATC-kod: J07BC02

Vaqta innehåller inaktiverat virus av en stam som ursprungligen togs fram genom ytterligare seriell passage av ett bevisat försvagat virus. Virus odlas, skördas, högrenas, formalininaktiveras och adsorberas sedan på amorft aluminiumhydroxyfosfatsulfat.

Verkningsmekanism

Hepatit A-vaccin framkallar cirkulerande neutraliserande antikroppar mot hepatit A-virus, tillräckligt för att ge skydd mot viruset.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av Vaqta: "The Monroe Efficacy Study"

Kliniska studier har visat serokonversion i 96 % hos barn i åldern cirka 12 månader inom 6 veckor efter den rekommenderade primärdosen och att frekvensen av serokonversion var 97 % hos barn (≥ 2 års ålder) och ungdomar inom 4 veckor efter den rekommenderade primärdosen.

Tidpunkten för serokonversionen efter en singeldos av Vaqta visade sig sammanfalla med tidpunkten för initieringen av skyddet mot klinisk hepatit A-infektion. Skyddseffekt efter en singeldos av Vaqta har studerats hos 1 037 barn och ungdomar i åldern 2 till 16 år i ett samhälle i USA med återkommande utbrott av hepatit A ("The Monroe Efficacy Study"). Serokonversion uppnåddes hos mer än 99 % av de vaccinerade inom 4 veckor efter vaccinering. Skyddseffekten av en singeldos Vaqta, givet före exponering, visades vara 100 % från och med två veckor efter vaccinationen. En boosterdos gavs till de flesta vaccinerade 6, 12 eller 18 månader efter primärdosen. Effektiviteten av Vaqta har dokumenterats i denna studie genom att det inte påvisats något fall av hepatit A bland de vaccinerade 9 år efter det att prövningen avslutats.

Varaktigheten av det immunologiska minnet har påvisats genom uppkomst av ett anamnestiskt antikroppssvar efter en boosterdos given 6 till 18 månader efter primärdosen hos barn (≥ 2 års ålder) och ungdomar. Hittills har inga fall av kliniskt bekräftad hepatit A sjukdom ≥ 50 dagar efter vaccination förekommit hos vaccinerade personer uppföljda i upp till 9 år i "The Monroe Efficacy Study".

Immunogenicitetstudier hos barn i 12 till 23 månaders ålder:

I tre kombinerade kliniska studier som undersökte immunogenicitet fick 1 022, initialt seronegativa, barn 2 doser Vaqta ensamt eller samtidigt med andra vacciner (kombinerat difteritoxoid-, tetanustoxoid-, acellulärt kikhoste- och/eller *Haemophilus influenzae* b- och/eller kombinerat mässling-påsjuka-röda hund-vattkopps- och/eller kombinerat mässling-påsjuka-röda hund- och/eller vattkopps- och/eller 7-valent pneumokock-konjugatvaccin). Serokonversion uppnåddes i 99,9 % av de från början seronegativa barnen. Ingen signifikant skillnad observerades när vaccin gavs ensamt eller samtidigt med andra vaccin.

Användning hos barn med maternella antikroppar mot hepatit A

I en studie gav man Vaqta (25 E) till barn vid cirka 12 månader och cirka 18 månaders ålder samtidigt med eller utan andra pediatrika vaccin. Efter varje dos av Vaqta (25 E), var hepatit A-

antikroppstitrarna jämförbara hos barn som ursprungligen var seropositiva för hepatit A och barn som ursprungligen var seronegativa för hepatit A. Detta tyder på att förekomsten av maternella antikroppar mot hepatit A hos barn cirka 12 månader gamla inte påverkar immunsvaret för Vaqta.

Antikropparnas varaktighet

I studier på friska barn (≥ 2 år) och ungdomar som fått en initial 25 E-dos Vaqta dag 0 och en andra 25 E-dos 6 till 18 månader senare har hepatit A-antikropsreaktionen hittills visats bestå i minst 10 år. Titrarnas geometriska medelvärden (GMT) tenderar att sjunka med tiden. GMT-värdena sjönk under de första 5-6 åren, men verkade sedan plana ut över 10 år.

Data tillgängliga från långtidsstudier på upp till 10 år av HAV-antikropparnas varaktighet efter 2 doser av Vaqta hos friska, immunkompetenta personer upp till 41 år, förutsäger med stöd av matematiska modeller att minst 99 % av personerna förblir seropositiva (≥ 10 mIE anti-HAV/ml) minst 25 år efter vaccinering.

Med stöd av denna analys förefaller ytterligare vaccinering vara onödig efter fullständig, primär immunisering med 2 doser. Beslut om ytterligare vaccinering bör emellertid baseras på risk/nytta för patienten.

Säkerhetsstudier utförda efter marknadsföring av Vaqta

I en studie efter marknadsföringen av Vaqta, utförd av en stor organisation för förebyggande hälsovård i USA, erhöll totalt 12 523 individer 2-17 år gamla en eller två doser Vaqta. Säkerheten monitorerades genom granskning av patientjournaler där besök på akutmottagningar, öppenvårdsmottagningar, sjukhusvistelse och dödsfall noterats. Ingen allvarlig vaccinrelaterad biverkning förekom bland de 12 523 individerna. Inte heller förekom någon mindre allvarlig vaccinrelaterad biverkning som medförde besök på öppenvårdsmottagning. Inga vaccinrelaterade biverkningar identifierades utöver de som rapporterats från tidigare kliniska prövningar med Vaqta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ingen utvärdering av farmakokinetiska egenskaper krävs för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska säkerhetstester har genomförts med vaccinet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumborat

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans och för information gällande restkomponenter i spårbara kvantiteter, se avsnitt 2, 4.3 och 4.4.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall vaccinet inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

FÅR EJ FRYSAS eftersom frysning förstör vaccinetts effekt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (Typ I glas), med kolvpropp (bromobutyl) med fastsatt nål.

0,5 ml suspension i förfylld spruta (Typ I glas), med kolvpropp (bromobutyl) utan nål, med ett spetskydd (bromobutyl-isopren) med 0, 1 eller 2 separata nålar.

Förpackningsstorlekar:

Förfylld spruta:

- utan nål – förpackningsstorlek om 1 st
- med en separat nål – förpackningsstorlek om 1 st
- med två separata nålar – förpackningsstorlek om 1 st
- med fastsatt nål – förpackningsstorlek om 1 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet skall användas som det tillhandahålls; ingen utspädning behöver göras.

Parenterala läkemedel bör kontrolleras visuellt före injektion med avseende på främmande partiklar och missfärgning. Efter grundlig omskakning är Vaqta en något ogenomskinlig vit suspension.

Omskakas väl före användning. Grundlig omskakning är nödvändig för att upprätthålla vaccinsuspensionen. För sprutor utan nål, håll i sprutan och sätt fast nålen genom att vrida medsols tills nålen sitter säkert fast i sprutan.

För att undvika spridning av smitta från person till person är det viktigt att använda en separat steril spruta och nål till varje person som skall vaccineras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18031

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2001-11-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2005-12-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-16