

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jorveza 1 mg orodispergeerbare tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke orodispergeerbare tablet bevat 1 mg budesonide.

### Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 26 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Orodispergeerbare tablet

Witte, ronde, biplane orodispergeerbare tablet, met een diameter van 7,1 mm en een hoogte van 2,2 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Jorveza is geïndiceerd voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen (ouder dan 18 jaar).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met dit geneesmiddel dient te worden ingesteld door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van eosinofiele oesofagitis.

#### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 2 mg budesonide als één 1mg-tablet 's ochtends en één 's avonds.

De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 weken. Voor patiënten die niet toereikend reageren tijdens de 6 weken, kan de behandeling worden verlengd tot maximaal 12 weken.

#### Bijzondere populaties

##### *Verminderde nierfunctie*

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Omdat budesonide niet via de nieren wordt uitgescheiden, kunnen patiënten met een lichte tot matig ernstige verminderde nierfunctie met voorzichtigheid worden behandeld met dezelfde doses als patiënten zonder verminderde nierfunctie. Jorveza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie.

##### *Verminderde leverfunctie*

Tijdens behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie met andere producten die budesonide bevatten, waren budesonidewaarden verhoogd. Er is echter geen systematisch onderzoek naar verschillende niveaus van verminderde leverfunctie beschikbaar. Patiënten met een verminderde leverfunctie mogen niet worden behandeld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Jorveza bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

De orodispergeerbare tablet moet na een maaltijd worden ingenomen.

Hij moet op de punt van de tong worden geplaatst en voorzichtig tegen de bovenzijde van de mond worden gedrukt, waar die zal oplossen. Dit duurt doorgaans ongeveer twee minuten. Het opgeloste materiaal moet beetje bij beetje, terwijl de orodispergeerbare tablet uiteenvalt, met speeksel worden doorgeslikt. De orodispergeerbare tablet mag niet met vloeistof of voeding worden ingenomen.

Er moet ten minste 30 minuten worden gewacht alvorens iets te eten of te drinken en alvorens mondhygiëne wordt uitgevoerd. Dranken, sprays of kauwtabletten moeten ten minste 30 minuten vóór of na toediening van Jorveza worden gebruikt.

Op de orodispergeerbare tablet mag niet worden gekauwd en de orodispergeerbare tablet mag niet onopgelost worden doorgeslikt. Deze maatregelen zorgen voor een optimale blootstelling van het slokdarmslijmvlies aan de werkzame stof.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

#### Infecties

Onderdrukking van de inflammatoire respons en immuunfunctie verhoogt de vatbaarheid voor infecties en de ernst daarvan. Symptomen van infectie kunnen atypisch of gemaskeerd zijn.

In klinische studies die met Jorveza zijn uitgevoerd, zijn orale, orofaryngeale en oesofageale candida-infecties waargenomen met een hoge frequentie (zie rubriek 4.8).

Indien aangewezen, kan symptomatische candidiasis van mond en keel worden behandeld met topische of systemische antischimmeltherapie terwijl de behandeling met Jorveza wordt voortgezet.

Waterpokken, herpes zoster en mazelen kunnen een ernstiger verloop hebben bij patiënten die worden behandeld met glucocorticosteroiden. Bij patiënten die deze ziekten niet gehad hebben, dient de vaccinatiestatus te worden gecontroleerd en dient blootstelling strikt te worden vermeden.

#### Vaccins

Gelijktijdige toediening van levende vaccins en glucocorticosteroiden dient te worden vermeden, omdat dit de immuunrespons op vaccins waarschijnlijk vermindert. De antilichaamrespons op andere vaccins kan verminderd zijn.

#### Bijzondere populaties

Patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, peptisch ulcus, glaucoom, cataract, een familieanamnese van diabetes of een familieanamnese van glaucoom kunnen een groter risico lopen op het ervaren van bijwerkingen van systemische glucocorticosteroiden (zie hieronder en rubriek 4.8) en moeten daarom worden gemonitord op het optreden van zulke effecten.

Verminderde leverfunctie kan een negatieve invloed hebben op de eliminatie van budesonide, waardoor de systemische blootstelling hoger wordt. Het risico van bijwerkingen (effecten van systemische glucocorticosteroiden) zal verhoogd zijn. Er zijn echter geen systematische gegevens beschikbaar. Patiënten met een verminderde leverfunctie mogen daarom niet worden behandeld.

### Systemische effecten van glucocorticosteroiden

Systemische effecten van glucocorticosteroiden (bijv. het syndroom van Cushing, onderdrukking van de bijnieren, groeivertraging, cataract, glaucoom, verminderde botmineraaldichtheid en een grote verscheidenheid aan psychische effecten) kunnen optreden (zie ook rubriek 4.8). Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van de behandelingsduur, gelijktijdige en eerdere behandeling met glucocorticosteroiden en de individuele gevoeligheid.

### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen vertoont, zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten, zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

### Overige

Glucocorticosteroiden kunnen suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten chirurgische ingrepen of andere stresssituaties moeten doorstaan, is bijgevolg supplementaire systemische behandeling met glucocorticosteroiden aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere CYP3A4-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Interferentie met serologische tests

Omdat de bijnierfunctie onderdrukt kan worden door behandeling met budesonide, kan een ACTH-stimulatietest voor de diagnose van hypofyse-insufficiëntie valse resultaten (lage waarden) opleveren.

Dit geneesmiddel bevat 52 mg natrium per dagelijkse dosis, overeenkomend met 2,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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

### CYP3A4-remmers

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers, zoals ketoconazol, ritonavir, itraconazol, claritromycine, cobicistat en grapefruitsap kan een uitgesproken toename van de plasmaconcentratie van budesonide veroorzaken en verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling ermee het risico op systemische bijwerkingen verhoogt. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van 200 mg ketoconazol eenmaal daags oraal verhoogde de plasmaconcentratie van budesonide (een enkele dosis van 3 mg) ongeveer zesvoudig. Wanneer ketoconazol ongeveer 12 uur na budesonide werd ingenomen, nam de plasmaconcentratie van budesonide ongeveer drievoudig toe.

### Oestrogenen, orale anticonceptiva

Verhoogde plasmaconcentraties en toegenomen effecten van glucocorticosteroiden zijn gerapporteerd bij vrouwen die ook oestrogenen of orale anticonceptiva kregen. Zo'n effect is niet waargenomen met budesonide en gelijktijdige inname van laaggedoseerde orale combinatieanticonceptiva.

### Hartglycosiden

De werking van glycoside kan worden versterkt door kaliumdeficiëntie, een potentiële en bekende bijwerking van glucocorticoiden.

## Saluretica

Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden kan leiden tot verhoogde kaliumuitscheiding en verergerde hypokaliëmie.

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

### Zwangerschap

Toediening tijdens de zwangerschap moet vermeden worden, tenzij er dringende redenen zijn voor behandeling met Jorveza. Er zijn weinig gegevens over zwangerschapsuitkomsten na orale toediening van budesonide aan mensen. Hoewel gegevens over gebruik van budesonide via inhalatie tijdens een zeer groot aantal blootgestelde zwangerschappen geen aanwijzingen geven voor schadelijke effecten, is de verwachte maximale plasmaconcentratie van budesonide hoger bij de behandeling met Jorveza vergeleken met budesonide via inhalatie. Bij drachtige dieren is gebleken dat budesonide, net zoals andere glucocorticosteroïden, afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is niet vastgesteld.

### Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk (gegevens over excretie na gebruik via inhalatie zijn beschikbaar). Desondanks worden er slechts minimale effecten op het met moedermelk gevoede kind verwacht na oraal gebruik van Jorveza binnen de therapeutische breedte. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met budesonide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van budesonide op menselijke vruchtbaarheid. De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed na behandeling met budesonide in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Schimmelinfecties in de mond, keel en slokdarm waren de bijwerkingen die het vaakst zijn waargenomen in klinische studies met Jorveza. In de klinische studie BUL-1/EEA hadden in totaal 10 van de 87 patiënten (11,5%) die werden blootgesteld aan Jorveza (dubbelblinde en *open-label* verlengfase) vermoede schimmelinfecties die gepaard gingen met klinische symptomen, alle met een lichte intensiteit, behalve bij één patiënt voor wie een matig ernstige intensiteit werd gemeld. Het totale aantal infecties (waaronder die werden gediagnosticeerd met endoscopie en histologie zonder symptomen) bedroeg 33; ze kwamen voor bij 27 van de 87 patiënten (31%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische studies met Jorveza, worden in de tabel hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als 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 ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Oesofageale candidiasis	Orale en orofaryngeale candidiasis

Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen		Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen		Pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte, lipoedeem, nausea, orale paresthesie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid
Onderzoeken		Bloedcortisol verlaagd

De volgende bekende bijwerkingen van de therapeutische klasse (corticosteroiden, budesonide) kunnen ook optreden met Jorveza (frequentie = niet bekend).

<b>Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Toegenomen risico op een infectie
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hyperglykemie
Psychische stoornissen	Depressie, prikkelbaarheid, euforie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, agressie
Zenuwstelselaandoeningen	Pseudotumor cerebri, inclusief papiloedeem bij adolescenten
Oogaandoeningen	Glaucoom, cataract (inclusief subcapsulair cataract), wazig zien, centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) (zie ook rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontwenningverschijnsel na langdurige behandeling)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dyspepsie, maag- of duodenumzweer, pancreatitis, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Allergisch exantheem, petechiën, vertraagde wondgenezing, contactdermatitis, ecchymose
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en stuiptrekkingen, osteoporose, osteonecrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

In geval van kortdurende overdosering is geen spoedeisende medische behandeling nodig. Er bestaat geen specifiek antidotum. De vervolghandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidiarroïca, anti-inflammatoire darmmiddelen/middelen tegen infecties, lokaal werkende corticosteroiden, ATC-code: A07EA06

#### Werkingsmechanisme

Budesonide is een niet-gehalogeneerd glucocorticosteroid, met voornamelijk een anti-inflammatoire werking via binding aan de glucocorticoidreceptor. Bij de behandeling van EoE met Jorveza remt budesonide de door antigenen gestimuleerde secretie van veel pro-inflammatoire signaalmoleculen, zoals stromaal lymfopoëetine uit de thymus, interleukine 13 en eotaxine 3 in het oesofagusepitheel, hetgeen leidt tot een significante afname van het oesofageale eosinofiele inflammatoire infiltraat.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, klinische fase III-studie met 88 volwassen patiënten met actieve EoE (randomisatieverhouding: 2:1) induceerde 1 mg budesonide, tweemaal daags gegeven als een orodispergeerbare tablet gedurende 6 weken klinisch-pathologische remissie (gedefinieerd als zowel een piek van < 16 eosinofielen/mm<sup>2</sup> per high power field (HPF) in bipten van de slokdarm en geen of slechts minimale symptomen van dysfagie of pijn tijdens het slikken) bij 34 van de 59 patiënten (57,6%) *versus* 0/29 patiënten (0%) in de placebogroep.

*Open-label* verlenging van de behandeling met 1 mg budesonide orodispergeerbare tablet tweemaal daags gedurende nog eens 6 weken bij patiënten zonder remissie in de dubbelblinde fase verhoogde het percentage van patiënten met klinisch-pathologische remissie tot 84,7%. Zie rubriek 4.8 voor informatie over de waargenomen bijwerkingen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na toediening van Jorveza wordt budesonide snel geabsorbeerd. Farmacokinetische gegevens na toediening van enkelvoudige doses van 1 mg budesonide bij nuchtere gezonde proefpersonen vertonen een mediane vertragingstijd van 0,17 uur (spreiding: 0,00-0,33 uur) en een mediane tijd tot piekplasmaconcentratie van 1,00 uur (spreiding: 0,50-2,00 uur). De gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $\pm$  standaarddeviatie) bedroeg  $0,44 \pm 0,31$  ng/ml, het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC<sub>0-12</sub>) bedroeg  $1,44 \pm 0,31$  u\*ng/ml.

Farmacokinetische gegevens voor enkelvoudige dosering bij nuchtere patiënten met EoE zijn beschikbaar met 4 mg budesonide: de mediane vertragingstijd bedroeg 0,00 uur (spreiding: 0,00-0,17), de mediane tijd tot piekplasmaconcentratie bedroeg 1,00 uur (spreiding: 0,67-2,00 uur), de piekplasmaconcentratie bedroeg  $2,56 \pm 1,36$  ng/ml en de AUC<sub>0-12</sub> bedroeg  $8,96 \pm 4,21$  u\*ng/ml.

Patiënten vertoonden ten opzichte van gezonde proefpersonen een stijging van 35% in de piekplasmaconcentraties en een stijging van 60% in de AUC<sub>0-12</sub>.

#### Distributie

Het distributievolume bedroeg na toediening van 1 mg budesonide aan gezonde proefpersonen  $35,52 \pm 14,94$  l/kg, en na toediening van 4 mg budesonide aan patiënten met EoE  $42,46 \pm 23,90$  l/kg. De plasma-eiwitbinding is gemiddeld 85-90%.

#### Biotransformatie

In vergelijking met gezonde proefpersonen is bij EoE-patiënten de metabolisering van budesonide verminderd, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van budesonide.

Budesonide ondergaat extensieve biotransformatie door CYP3A4 in het slijmvlies van de dunne darm en in de lever naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde activiteit. De glucocorticosteroïde activiteit van de belangrijkste metabolieten 6 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon is

minder dan 1% van die van budesonide. CYP3A5 draagt niet significant bij aan de metabolisering van budesonide.

#### Eliminatie

De mediane eliminatiehalfwaardetijd is 2-3 uur bij gezonde proefpersonen (die 1 mg budesonide krijgen) en 4-5 uur bij patiënten met EoE (die 4 mg budesonide krijgen). De klaring van budesonide is ongeveer 13-15 l/uur/kg bij gezonde proefpersonen en  $6,54 \pm 4,4$  l/uur/kg bij patiënten met EoE. Budesonide wordt niet tot nauwelijks uitgescheiden via de nieren. Er werd geen budesonide in de urine gedetecteerd, maar alleen metabolieten van budesonide.

#### Verminderde leverfunctie

Een relevant deel van budesonide wordt gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4. De systemische blootstelling van budesonide is aanzienlijk verhoogd bij patiënten met een ernstige verminderde leverfunctie. Er zijn geen studies uitgevoerd met Jorveza bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

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

Preklinische gegevens in acute, subchronische en chronische toxicologische studies met budesonide lieten atrofie van de thymus en de bijnierschors zien, en een vermindering van met name het aantal lymfocyten.

Budesonide had geen mutagene effecten in een aantal *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken.

Een licht verhoogd aantal basofiele hepatische foci werd gezien in chronische studies met budesonide in ratten, en in carcinogeniciteitsstudies is een verhoogde incidentie waargenomen van primaire hepatocellulaire neoplasmata, astrocytomen (bij mannelijke ratten) en borsttumoren (bij vrouwelijke ratten). Deze tumoren zijn waarschijnlijk het gevolg van de specifieke steroïde receptorwerking, van een verhoogde metabole belasting en anabole effecten op de lever; deze effecten zijn ook bekend uit studies in ratten met andere glucocorticosteroiden en zijn daarom een klasse-effect in deze diersoort.

Budesonide had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten. Aangetoond is dat budesonide, net als andere glucocorticosteroiden, bij drachtige dieren foetale sterfte en afwijkingen in de foetale ontwikkeling (kleiner nestje, intra-uteriene groeivertraging van foetussen en skeletafwijkingen) veroorzaakt. Van sommige glucocorticoiden is gemeld dat ze een gespleten verhemelte bij dieren veroorzaken. De klinische relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet vastgesteld (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumwaterstofcitraat  
Docusaatnatrium  
Macrogol 6000  
Magnesiumstearaat  
Mannitol  
Watervrij mononatriumcitraat  
Povidon K25  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Sucralose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.



### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Aluminium/aluminium-blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 60, 90 of 100 orodispergeerbare tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Duitsland  
Tel.: +49 (0)761 1514-0  
Fax: +49 (0)761 1514-321  
E-mail: [zentrale@drfalkpharma.de](mailto:zentrale@drfalkpharma.de)

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

EU/1/17/1254/001  
EU/1/17/1254/002  
EU/1/17/1254/003  
EU/1/17/1254/004  
EU/1/17/1254/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

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

{MM/JJJJ}

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