SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twinrix Adult, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Hepatitis A- (geïnactiveerd) en hepatitis B- (rDNA) (HAB) vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis A-virus (geïnactiveerd)[1,2]	720 ELISA eenheden
Hepatitis B-oppervlakte-antigeen[3,4]	20 microgram

[1]Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen
[2]Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd 0,05 milligram Al^{3+}
[3]Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant DNA technologie
[4]geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat 0,4 milligram Al^{3+}

Het vaccin kan sporen bevatten van neomycine, dat wordt gebruikt in het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Twinrix Adult is geindiceerd voor gebruik bij niet beschermde volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Dosering

De aanbevolen dosis voor zowel volwassenen als adolescenten van 16 jaar en ouder is 1,0 ml.

- Schema voor primaire vaccinatie

De standaardkuur voor primaire vaccinatie met Twinrix Adult bestaat uit drie doses, waarbij de eerste wordt toegediend op een zelf gekozen datum, de tweede één maand later en de derde zes maanden na toediening van de eerste dosis.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen een schema van 3 intramusculaire injecties worden toegediend op dag 0, 7 en 21 wanneer wordt verwacht dat er een reis wordt gemaakt binnen een maand of langer na het starten van een vaccinatiekuur, doch waar onvoldoende tijd beschikbaar is om het standaard 0, 1, 6 maanden schema te voltooien. Indien dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen.

Het aanbevolen schema dient te worden gevolgd. Als met vaccinatie is begonnen, dient het primaire vaccinatieschema afgemaakt te worden met hetzelfde vaccin.

- Booster-dosis

Er zijn gegevens over een periode van 20 jaar beschikbaar over de aanwezigheid van antistoffen op lange termijn na vaccinatie met Twinrix Adult (zie rubriek 5.1). De anti-HBs en anti-HAV antistoftiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatiekuur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na vaccinatie met de monovalente vaccins. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis B-vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor hervaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungedeprimeerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van $\geq$ 10 IE/l zeker te stellen.

Hepatitis A

Het is nog niet geheel vastgesteld of immunocompetente personen die hebben gereageerd op een hepatitis A-vaccinatie(s), een hervaccinatie nodig hebben omdat bescherming bij afwezigheid van aantoonbare antilichamen gegarandeerd kan worden door immunologisch geheugen. Richtlijnen voor hervaccinatie zijn gebaseerd op het vermoeden dat voor bescherming antilichamen vereist zijn.

In omstandigheden dat hervaccinatie met zowel hepatitis A en hepatitis B gewenst is, kan Twinrix Adult worden gegeven. Aan personen die een primaire kuur met Twinrix Adult voltooiden, kan als alternatief een hervaccinatiedosis met de afzonderlijke vaccins worden toegediend.

Wijze van toediening

Twinrix Adult is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoidea.

Bij patiënten met trombocytopenie of een neiging tot bloedingen kan het vaccin bij uitzondering subcutaan worden toegediend. Echter, deze wijze van toediening kan resulteren in een suboptimale immuunrespons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor eenn van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of neomycine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van hepatitis A- en/of hepatitis B-vaccins.

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Adult bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Het is mogelijk dat personen zich op het moment van vaccinatie in de incubatie-periode van een hepatitis A- of hepatitis B-infectie bevinden. Het is niet bekend of Twinrix Adult in dergelijke gevallen hepatitis A en hepatitis B zal voorkomen.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere agentia, zoals hepatitis C en hepatitis E, of andere ziekteverwekkers waarvan bekend is dat ze de lever infecteren.

Twinrix Adult wordt ontraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de anti-HAV en anti-HBs antistoftiters niet worden verkregen na het primaire vaccinatieschema en het kan daarom vereist zijn deze patiënten extra doses vaccin toe te dienen.

Zwaarlijvigheid (gedefinieerd als BMI ≥ 30 kg/m^2) blijkt de immuunrespons op hepatitis A-vaccins te verminderen. Een aantal factoren is waargenomen welke de immuunrespons op hepatitis B-vaccins doen verminderen. Deze factoren omvatten hogere leeftijd, mannelijk geslacht, obesitas, roken, toedieningsweg en sommige chronische onderliggende ziekten. Er dient overwogen te worden om personen die het risico lopen geen seroprotectie te halen na een volledige vaccinatiekuur met Twinrix Adult, serologisch te testen. Aanvullende doseringen dienen te worden overwogen bij personen die niet reageren of suboptimaal reageren op de vaccinatiekuur.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen te allen tijde adequate medische behandeling en medisch toezicht direct aanwezig te zijn in het geval dat er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Aangezien intradermale injectie of intramusculaire toediening in de bilspier kan resulteren in een suboptimale reactie op het vaccin, dienen deze toedieningswegen te worden vermeden. Echter, bij wijze van uitzondering kan Twinrix Adult subcutaan worden toegediend aan personen met trombocytopenie of bloedingsneigingen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.2).

Twinrix Adult mag in geen geval intraveneus worden toegediend.

Zoals bij elk vaccin kan het zijn dat niet alle vaccinaties een beschermende immuunrespons geven.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met specifiek hepatitis A-immunoglobuline of hepatitis B-immunoglobuline. Bij gelijktijdige toediening van het monovalente hepatitis A- en hepatitis B-vaccin met het specifieke immunoglobuline is echter geen invloed op de seroconversie waargenomen, alhoewel dit kan leiden tot lagere antistoftiters.

Ofschoon de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met andere vaccins niet specifiek is bestudeerd, wordt verwacht dat er geen interactie zal optreden als verschillende spuiten worden gebruikt en de injecties niet op dezelfde plaats worden gegeven.

Verwacht kan worden dat bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of bij patiënten met immuundeficiëntie geen adequate respons wordt bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Adult op de embryofoetale, perinatale en postnatale overleving en de ontwikkeling is onderzocht bij ratten. Dit onderzoek heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op het gebied van vruchtbaarheid, zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Adult op de embryofoetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinische onderzoeken.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Adult gevaccineerde vrouwen bleken geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Hoewel het niet de verwachting is dat recombinant hepatitis B-virus oppervlakte-antigeen bijwerkingen zal hebben op de zwangerschap of de foetus, wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na de bevalling, tenzij er een urgente noodzaak is om de moeder te beschermen tegen een hepatitis B-infectie.

Borstvoeding

Het is onbekend of Twinrix Adult in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Adult in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Adult te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Adult therapie voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op een gepoolde analyse van bijwerkingen per dosering bij meer dan 6.000 personen die of het standaard 0, 1, 6 maanden schema (n=5683) ontvingen of het versnelde 0, 7, 21 dagen schema (n=320). De vaakst gerapporteerde bijwerkingen na toediening van Twinrix Adult volgens het standaardschema van 0, 1, 6 maanden zijn pijn en roodheid die per dosis in een frequentie voorkwamen van respectievelijk 37,6% en 17,0%.

In de twee klinische studies waarin Twinrix Adult werd toegediend op dag 0, 7 en 21 werden de algemene symptomen waarnaar in de totale populatie werd gekeken en de lokale symptomen met dezelfde frequentiecategorieën gerapporteerd als hieronder gedefinieerd. Na een vierde dosis in maand 12 was de incidentie van systemische en lokale bijwerkingen vergelijkbaar met die, die zijn gezien na vaccinatie op dag 0, 7 en 21.

In vergelijkende onderzoeken werd waargenomen dat de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van Twinrix Adult niet verschillend is van de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van de monovalente vaccins.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:
Zeer vaak: ≥ 1/10
Vaak: ≥ 1/100 en < 1/10
Soms: ≥ 1/1.000 en < 1/100
Zeldzaam ≥ 1/10.000 en < 1/1.000
Zeer zeldzaam: < 1/10.000

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zelden	verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
	zelden	hypo-esthesie, paresthesie
Bloedvataandoeningen	zelden	hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	gastro-intestinale symptomen, diarree, nausea
	soms	braken, abdominale pijn*
Huid- en onderhuidaandoeningen	zelden	rash, pruritus
	zeer zelden	urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	myalgie
	zelden	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	pijn en roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid
	vaak	zwelling op de injectieplaats, injectieplaatsreacties (zoals hematoom, pruritus en blauwe plek), malaise
	soms	koorts (≥ 37,5 °C)
	zelden	influenza-achtige ziekte, koude rillingen
Postmarketing surveillance		
De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met Twinrix of met monovalent hepatitis A- of B-vaccins van GlaxoSmithKline:		
Infecties en parasitaire aandoeningen	meningitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	trombocytopenie, trombocytopenische purpura	
Immuunsysteemaandoeningen	anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte	
Zenuwstelselaandoeningen	encefalitis, encefalopathie, neuritis, neuropathie, paralyse, convulsies	
Bloedvataandoeningen	vasculitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	angioneurotisch oedeem, lichen planus, erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artritis, spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	onmiddellijke pijn op de injectieplaats	
Na wijdverbreid gebruik van het monovalente hepatitis A- en/of hepatitis B-vaccin werden bovendien de volgende bijwerkingen gemeld in een tijdsverband met vaccinatie:		
Zenuwstelselaandoeningen	multiple sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), neuritis optica	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	een stekend en branderig gevoel	
Onderzoeken	abnormale leverfunctietests	

* verwijst naar bijwerkingen die zijn gezien tijdens klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de formulering voor kinderen.

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering waren gelijk aan die, die werden gemeld na normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis-vaccins, ATC-code: J07BC20.

Twinrix Adult is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van de samenvoeging van bulkpreparaten van het gezuiverde, geïnactiveerde hepatitis A-virus (HA) en gezuiverd hepatitis B- oppervlakte-antigeen (HBsAg), apart geadsorbeerd op aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Het HA-virus wordt gekweekt in MRC_5 menselijke diploïde cellen. HBsAg is in een cultuur met een selectief medium van genetisch gemanipuleerde gistcellen geproduceerd.

Twinrix Adult biedt immuniteit tegen infectie met het HAV en HBV doordat het aanzet tot het aanmaken van specifieke anti-HAV en anti-HBs antistoffen.

Bescherming tegen hepatitis A en hepatitis B ontwikkelt zich binnen 2-4 weken. In klinische onderzoeken zijn 1 maand na de eerste dosis bij 94% van de volwassenen specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis A waargenomen en bij 100% 1 maand na de derde dosis (d.w.z. maand 7). Specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis B werden na de eerste dosis bij 70% van de volwassenen waargenomen. Na de derde dosis bedroeg dit ongeveer 99%.

Het 0, 7 en 21 dagen primaire schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden is voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden bij volwassenen. In een klinische studie waarin Twinrix Adult toegediend werd volgens dit schema, hadden resp. 82% en 85% van de gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis (d.w.z. op maand 1 en 2 na de begindosering). De seroprotectiviteitsgraad tegen hepatitis B nam toe tot 95,1% op de derde maand na de eerste dosis.

De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen was 100%, 99,5% en 100% op maand 1, 2 en 3 na de begindosering. Één maand na de vierde dosis toonden alle gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen en waren seropositief voor anti-HAV antilichamen.

In een klinisch onderzoek uitgevoerd bij personen ouder dan 40 jaar, werd de seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen en seroprotectiepercentage voor hepatitis B van Twinrix Adult na een 0, 1, 6 maanden schema vergeleken met de seropositiviteitsgraad en seroprotectiepercentage van monovalente hepatitis A- en B-vaccins, wanneer het werd toegediend in verschillende armen.
Het percentage personen dat seroprotectie vertoont voor hepatitis B na toediening van Twinrix Adult was respectievelijk 92% en 56% in maand 7 en 48, versus 80% en 43% na het GlaxoSmithKline Biologicals monovalent 20 µg hepatitis B-vaccin en 71% en 31% na een ander geregistreerd monovalent 10 µg hepatitis B-vaccin. Anti-HB antilichaamconcentraties namen af bij toenemende leeftijd en toenemende body mass index; en waren tevens lager bij mannen dan bij vrouwen.
De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen na Twinrix Adult was 97% in zowel maand 7 als maand 48 versus 99% en 93% na toediening van het monovalente hepatitis A-vaccin van GlaxoSmithKline Biologicals en 99% en 97% na een ander geregistreerd monovalent hepatitis A-vaccin. De proefpersonen kregen 48 maanden na de eerste dosis van het primaire vaccinatieschema een extra dosis van hetzelfde vaccin. Een maand na deze dosis bereikte 95% van de personen die gevaccineerd waren met Twinrix Adult seroprotectieve waarden van anti-HBV antilichamen ($\geq$10 mIE/ml).

In twee klinische langetermijnstudies onder volwassenen van 17 tot 43 jaar hadden respectievelijk 18 en 25 personen evalueerbare testen 20 jaar na de eerste vaccinatie met Twinrix Adult; de anti-HAV seropositiviteitswaarden waren in beide studies respectievelijk 100% en 96%, de anti-HBs waarden waren respectievelijk 94% en 92%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op algemene veiligheidsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie.

Voor adjuvantia, zie rubriek 2

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.

De afsluitdop en de rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit zijn gemaakt met synthetisch rubber.
Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 25, met of zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens het bewaren kan een fijne, witte neerslag met een heldere kleurloze laag erboven worden waargenomen.

Het vaccin moet geresuspendeerd worden voor gebruik. Nadat het is geresuspendeerd, heeft het vaccin een homogeen troebel wit uiterlijk.

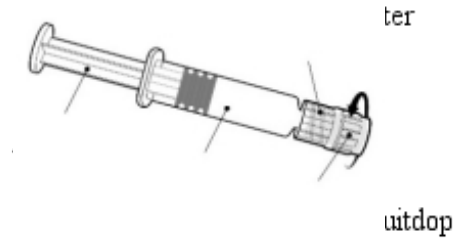
Resuspenderen van het vaccin om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen

Het vaccin moet volgens de stappen hieronder tot een homogene suspensie worden geresuspendeerd:

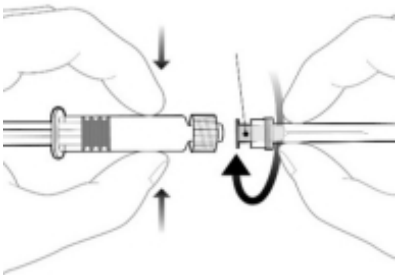
1. Houd de spuit verticaal in een gesloten hand.
2. Schud de spuit door deze ondersteboven en weer terug te draaien.
3. Herhaal dit krachtig gedurende ten minste 15 seconden.
4. Inspecteer het vaccin opnieuw:
   a. Als het vaccin eruit ziet als een homogene troebele witte suspensie is het klaar voor gebruik – het mag niet helder ogen.
   b. Als het vaccin er nog steeds niet uitziet als een homogene troebele witte suspensie, blijf dan de spuit ondersteboven en weer terug draaien gedurende ten minste 15 seconden en inspecteer het opnieuw.

Het vaccin moet voor toediening visueel gecontroleerd worden op aanwezige vreemde deeltjes en/of een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Instructies voor de voorgevulde spuit na resuspensie



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.
Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock Adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.
Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, België

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

eu/1/96/020/001
eu/1/96/020/002
eu/1/96/020/003
eu/1/96/020/007
eu/1/96/020/008
eu/1/96/020/009

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 1996
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/04/2023 (v29)

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