

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dopacis 90 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 90 MBq fluorodopa (^{18}F) op het tijdstip van kalibratie.

De totale activiteit per injectieflacon varieert van 90 MBq tot 900 MBq op de datum en het tijdstip van kalibratie.

Fluor (^{18}F) vervalst tot stabiel zuurstof (^{18}O) met een halfwaardetijd van 110 minuten door het uitzenden van positronstraling met een maximale energie van 634 keV, gevolgd door fotonannihilatie-emissie van 511 keV.

Hulpstof met bekend effect:

Één ml Dopacis bevat 2,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing, met een pH tussen 4,0 en 5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Fluorodopa (^{18}F) is geïndiceerd voor toepassing bij positronemissietomografie (PET).

Neurologie

PET met fluorodopa (^{18}F) is geïndiceerd voor het aantonen van een verlies van functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum bij patiënten met klinisch onduidelijke parkinsonistische syndromen. Het kan worden gebruikt om essentiële tremor te onderscheiden van parkinsonistische syndromen die gerelateerd zijn aan degeneratieve aandoeningen van het nigrostriatale systeem (ziekte van Parkinson (PD), multipole systeematrofie en progressieve supranucleaire paralyse).

PET met fluorodopa (^{18}F) op zichzelf kan geen onderscheid maken tussen verschillende parkinsonistische syndromen die gerelateerd zijn aan degeneratieve aandoeningen van het nigrostriatale systeem. Het kan ook geen onderscheid maken tussen PD met en zonder tremor.

Oncologie

Uit studies naar beeldvormend onderzoek blijkt dat PET met fluorodopa (^{18}F) een functionele benadering mogelijk maakt van pathologieën, organen of weefsels waarbij wordt gezocht naar een toename van intracellulair transport en van decarboxylatie van het aminozuur dihydroxyfenylalanine. Met name de volgende indicaties zijn gedocumenteerd :

Diagnose

- Diagnose en lokalisatie van een insulinoom in geval van hyperinsulinisme bij zuigelingen en kinderen
- Diagnose en lokalisatie van glomustumoren bij patiënten met een mutatie van het gen voor succinaatdehydrogenase subunit D
- Lokalisatie van feochromocytomen en paragangliomen.

Stadiëring

- Feochromocytomen en paragangliomen
- Goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van het maag-darmkanaal.

Opsporing in geval van redelijk vermoeden van recidiverende of residuale ziekte

- Primaire hersentumoren beperkt tot hooggradige gliomen (graad III en IV)
- Feochromocytomen en paragangliomen
- Medullair schildkliercarcinoom met verhoogde calcitoninespiegel in serum
- Goed gedifferentieerde carcinoïde tumoren van het maag-darmkanaal
- Andere endocriene tumoren van het maag-darmkanaal wanneer een somatostatinerceptorscintigrafie negatief is.

Dopacis is geïndiceerd :

- bij volwassenen voor neurologie en oncologie,
- bij pasgeborenen tot adolescenten voor oncologie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In de oncologie kan de doorgaans voor een volwassene geadviseerde activiteit variëren van 2 tot 4 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Voor neurologische indicaties kan de doorgaans voor een volwassene aangeraden activiteit variëren van 1 tot 2 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Voor herhaald gebruik, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dit product bij patiënten jonger dan 18 jaar, behalve bij het opsporen van insulinoom bij zuigelingen of zeer jonge kinderen. De toepassing bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten) voor oncologische indicaties dient zorgvuldig te worden overwogen op basis van klinische noodzaak en beoordeling van de risico- batenverhouding in deze patiëntengroep. De aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit kan variëren van 2 tot 4 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van PET-apparatuur en de toegepaste acquisitiemodus.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn in normale en speciale patiëntengroepen geen uitgebreide onderzoeken uitgevoerd naar dosisbereik en dosisaanpassing bij dit middel. De farmacokinetiek van fluorodopa (^{18}F) bij patiënten met een nierfunctiestoornis is niet beschreven.

Wijze van toediening

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De activiteit van fluorodopa (^{18}F) moet vlak voor de injectie met een activiteitsmeter worden gemeten.

De injectie met fluorodopa (^{18}F) moet intraveneus worden toegediend, om irradiatie als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te voorkomen.

Het product dient **langzaam** te worden toegediend door directe intraveneuze injectie **over een periode van ongeveer één minuut**.

Beeldacquisitie

Neurologie

Acquisitie van :

- ‘dynamische’ PET-beelden van de hersenen vanaf de injectie gedurende 90 tot 120 min. of
- acquisitie van enkelvoudige ‘statische’ PET-beelden te beginnen 90 min. na injectie.

Oncologie

- Haarden in het hepatische, pancreatische en cervicale gebied: vroege ‘statische’ beelden vanaf 5 min. na injectie of ‘dynamische’ acquisitie te beginnen onmiddellijk na injectie gedurende ongeveer 10 minuten.
- Hersentumoren : ‘statische’ acquisitie tussen 10 en 30 min. na injectie.
- Het hele lichaam : beelden doorgaans verkregen 60 min. na injectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele verantwoording van baten en risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te verantwoorden zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag mogelijk zijn voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is zorgvuldige overweging van de indicatie geboden aangezien een verhoogde stralingsblootstelling bij deze patiënten mogelijk is.

Bij patiënten met een mutatie van het gen voor succinaatdehydrogenase subunit B is Dopacis niet geïndiceerd voor diagnose en lokalisatie van glomustumoren.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2 of 5.1, indien van toepassing.

Zorgvuldige overweging van de indicatie is noodzakelijk aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen: (zie rubriek 11 “Dosimetrie”).

Herhaald gebruik

Gegevens over herhaald gebruik van fluorodopa (^{18}F) zijn beperkt. Aanbevolen wordt Dopacis niet te injecteren binnen 5 dagen na de eerste toediening.

Vorbereiding van de patiënt

Vóór de toediening van Dopacis mogen patiënten ten minste 4 uur niet eten, waarbij onbeperkte hoeveelheden water moeten worden gedronken.

Om beeldmateriaal van een optimale kwaliteit te verkrijgen en de stralingsblootstelling van de blaas te verminderen, moeten patiënten worden gestimuleerd voldoende te drinken en vóór en na het PET-onderzoek de blaas te ledigen.

Voor de neurologische indicaties wordt aanbevolen een eventuele behandeling tegen de ziekte van Parkinson ten minste 12 uur voor het onderzoek te staken.

Voor de oncologische indicaties wordt aanbevolen een eventuele behandeling met glucagon ten minste 12 uur voor het onderzoek te staken.

Voor neurologische indicaties is de toediening van 200 mg entacapon één uur voorafgaand aan de injectie van fluorodopa (^{18}F) een gangbare praktijk.

Algemene waarschuwingen

Geadviseerd wordt nauw lichamelijk contact tussen de patiënt en jonge kinderen gedurende de eerste 12 uur na de injectie te vermijden.

Radiofarmaca dienen uitsluitend in ontvangst te worden genomen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in daartoe aangewezen klinische settings. Ontvangst, bewaring, gebruik, overbrenging en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of van toepassing zijnde vergunningen van de plaatselijke, daartoe bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca dienen door de gebruiker zodanig te worden bereid dat wordt voldaan aan zowel de eisen ten aanzien van stralingsveiligheid als aan farmaceutische kwaliteitseisen. Er dienen de juiste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Specifieke waarschuwingen

Als zich overgevoeligheids- of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en indien nodig intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodsituaties onmiddellijk te kunnen optreden, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en medische apparatuur als endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn.

Waarschuwingen met betrekking tot de hulpstoffen :

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsgevaar staan vermeld in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carbidopa, remmers van het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) zoals entacapon of nitecapon : toediening voor een fluorodopa (^{18}F) injectie kan de biologische beschikbaarheid van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen verhogen door inhibitie van perifeer decarboxylase en reductie van het perifere metabolisme van fluorodopa (^{18}F) met vorming van 3-O-methyl-6-fluoro (^{18}F)-L-DOPA. De biologische beschikbaarheid van fluorodopa in de hersenen kan worden verhoogd door voorbehandeling met remmers van het enzym aromatisch-aminozuurdecarboxylase (AAAD) als carbidopa, die perifere omzetting van fluorodopa in fluorodopamine blokkeren of met remmers van het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) als entacapon en nitecapon, die de perifere afbraak van fluorodopa tot 3-O-methyl-6-fluorodopa verminderen.

Carbidopa : een geval van aangeboren hyperinsulinisme is gemeld waarbij na toediening van carbidopa de opname van fluorodopa in de pancreas niet langer detecteerbaar was.

Glucagon : glucagon beïnvloedt de opname van fluorodopa (^{18}F) in de pancreas door een wisselwerking met de pancreatische bètacelfunctie.

Haloperidol : een toename van intracerebraal dopamine veroorzaakt door haloperidol kan het ophopen van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen versterken.

Reserpine : reserpine kan ervoor zorgen dat de intraneuronale blaasjes hun inhoud afgeven en zo de retentie van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen voorkomen.

MAO inhibitoren (Monoamine oxidase): simultaan gebruik van MAO inhibitoren kan tot ophopen van fluorodopa (^{18}F) in de hersenen leiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer de toediening van radiofarmaca aan een vruchtbare vrouw wordt overwogen, is het belangrijk te bepalen of zij al dan niet zwanger is. Van elke vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over een potentiële zwangerschap (als er een menstruatie is overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.), dienen alternatieve technieken aan de patiënt worden aangeboden waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (indien voorhanden).

Zwangerschap

Dopacis is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om de effecten van het product tijdens de zwangerschap te bespreken. Er zijn geen reproductieonderzoeken met dieren uitgevoerd.

Borstvoeding

Fluorodopa (^{18}F) wordt in moedermelk uitgescheiden.

Vóór toediening van radiofarmaca aan een vrouw die borstvoeding geeft, moet de mogelijkheid worden overwogen om de toediening van radionucliden uit te stellen tot zij is gestopt met de borstvoeding en moet er worden nagedacht over wat de beste keus van radiofarmaca is met het oog op de afgifte van activiteit in moedermelk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden weggegooid.

Nauw contact met zuigelingen dient tijdens de eerste 12 uur na de injectie te worden beperkt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De gerapporteerde bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de Systeem Orgaan Classificatie en met een onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) :

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen (Preferred Term)	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Branderig gevoel	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de aanbreningsplaats, pijn, warmte op de toedieningsplaats	Niet bekend

Gemeld werd dat pijn op de plaats van de injectie binnen enkele minuten, zonder behandeling was verdwenen. In de literatuur is melding gemaakt van een geval van carcinoïdcrisis gerelateerd aan een te snel toegediende injectie.

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 7 mSv bedraagt bij toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 280 MBq (voor een persoon van 70 kg), is het optreden van deze ongewenste voorvallen niet waarschijnlijk.

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

In het geval van een overdosering van straling met fluorodopa (^{18}F) dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk gereduceerd te worden door versterking van de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam door geforceerde diurese en frequente blaaslediging. Het kan zinvol zijn te schatten hoe hoog de toegediende effectieve dosis was.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Overige radiofarmaceutica voor diagnostisch gebruik,
ATC-code : V09IX05

Bij de chemische concentraties en activiteiten die worden aanbevolen voor diagnostische onderzoeken, lijkt fluorodopa (^{18}F) geen farmacodynamische activiteit te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Onderzoeken bij gezonde proefpersonen na toediening van fluorodopa (^{18}F) lieten een gelijkmatige distributie van de activiteit in alle lichaamsweefsels zien.

Opname in organen

Fluorodopa (^{18}F) is een analogon van een aromatisch aminozuur die zich snel ophoopt in doelweefsels, met name in het striatum van de menselijke hersenen, en die wordt omgezet in dopamine, een neurotransmitter uit de familie der catecholaminen.

Eliminatie

Fluorodopa (^{18}F) wordt geëlimineerd door de nier, 50% is verwijderd na 0,7 uur en 50% na 12 uur.

Halfwaardetijd

De eliminatie van fluorodopa (^{18}F) wordt gekarakteriseerd door een bi-exponentiële kinetiek met een biologische halfwaardetijd van 12 uur (67–94%) en een fysische halfwaardetijd van 1,7 tot 3,9 uur (6–33%). Deze twee halfwaardetijden lijken afhankelijk van leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische onderzoeken met ratten werden geen sterfgevallen waargenomen met een enkelvoudige intraveneuze injectie van 5 ml/kg van een preparaat van inactief fluorodopa met meer dan 100 maal de hoeveelheid werkzame stof en onzuiverheden in Dopacis. Hetzelfde preparaat vertoonde geen mutagene activiteit in de Ames-test.

Herhaalde toxiciteitsonderzoeken, langlopende carcinogeniciteitsonderzoeken en onderzoeken naar reproductieve functie zijn niet uitgevoerd.

Dit middel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumacetaat.
Ascorbinezuur
Dinatriumedetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit middel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

12 uur na vervaardiging.

Nadat de eerste dosis is opgezogen, de flacon bewaren in een koelkast (2-8 °C).

De vervaldatum en -tijd staan vermeld op de oorspronkelijke verpakking en op het etiket van de injectieflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke loodafscherming.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3

De opslag van radiofarmaca dient in overeenstemming te zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml kleurloze glazen flacon voor meervoudig gebruik type I, afgesloten met een met teflon beklede rubber stop en verzegeld met een aluminium dop.

Verpakking : één injectieflacon met meerdere doses met 1 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 90 tot 900 MBq op het tijdstip van kalibratie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De toediening van radiofarmaca levert gevaar op voor anderen door externe straling of besmetting door morsen van urine, braaksel, enz. Voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling dienen daarom genomen te worden in overeenstemming met de nationale voorschriften.

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

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

CIS bio international
RN 306-Saclay
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Frankrijk

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

RVG 107820

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 11 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/12/2020

11. DOSIMETRIE

De hieronder vermelde gegevens zijn van ICRP nr. 106 en zijn berekend aan de hand van de volgende aannamen :

100% van de activiteit van fluor-18 wordt homogeen in het lichaam gedistribueerd en geëlimineerd via de nieren met een biologische halfwaardetijd van 1 uur (50%) en 12 uur (50%), onafhankelijk van leeftijd.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Blaas	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Botoppervlakken	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Hersenen	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Borsten	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Galblaas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Maag-darmkanaal					
Maag	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Dunne darm	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Colon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(Bovenste deel dikke darm)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(Onderste deel dikke darm)	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690
Hart	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Nieren	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Lever	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Longen	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Spieren	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Slokdarm	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ovaria	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Pancreas	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Rood beenmerg	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Huid	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Milt	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Testes	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Thymus	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Schildklier	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Uterus	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Overige organen	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

De effectieve dosis door toediening van een activiteit van 280 MBq bij een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 7 mSv. Bij een toegediende activiteit van 280 MBq is de typische stralingsdosis aan de doelorganen: bijnieren 2,8 mGy, hersenen 2,0 mGy, pancreas 2,8 mGy en schildklier 2,3 mGy, en de typische stralingsdoses aan de cruciale organen zijn: blaas 84 mGy, uterus 7,8 mGy, nieren 8,7 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA

Zoals bij elk farmaceutisch product, mag dit middel niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de integriteit van deze injectieflacon is aangetast.

De verpakking dient voor gebruik te worden gecontroleerd en de activiteit te worden gemeten met een activiteitsmeter.

De oplossing moet voor gebruik visueel worden gecontroleerd en alleen een heldere oplossing zonder vaste deeltjes mag worden gebruikt.

De injectieflacon moet in de loodafscherming worden bewaard en mag niet worden geopend. Desinfecteer de stop alvorens u via de stop de oplossing optrekt met een steriele injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van de juiste bescherming en een steriele wegwerpnaald.

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van