

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Velphoro 500 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat 500 mg ijzer als sucroferri-oxyhydroxide, ook bekend als een mengsel van polynucleair ijzer(III)-oxyhydroxide, sucrose en zetmeel.

De werkzame stof sucroferri-oxyhydroxide bevat 750 mg sucrose en 700 mg zetmeel (aardappelzetmeel en gepregelatineerd maiszetmeel) per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

Bruine, ronde tabletten met aan één zijde de opdruk PA500. De tabletten hebben een diameter van 20 mm en een dikte van 6,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Velphoro is geïndiceerd voor het onder controle houden van de serumfosforspiegel bij volwassen patiënten met chronische nierziekte (CNZ) die hemodialyse (HD) of peritoneale dialyse (PD) ondergaan.

Velphoro dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak die mede zou kunnen bestaan uit een calciumsupplement, 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ of een van de analogen ervan, of calcimimetica voor het onder controle houden van de ontwikkeling van renale botziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Startdosering

De aanbevolen startdosering van Velphoro is 1.500 mg ijzer (3 tabletten) per dag, verdeeld over de maaltijden van de dag. Velphoro is uitsluitend bedoeld voor orale toediening en moet bij de maaltijd worden ingenomen.

Patiënten die Velphoro ontvangen, dienen zich te houden aan het voorgeschreven dieet.

Titratie en onderhoud

De serumfosforspiegel moet worden gecontroleerd en de dosis Velphoro moet elke 2 tot 4 weken omhoog of omlaag worden getitreerd in stappen van 500 mg ijzer (1 tablet) per dag tot er een aanvaardbare serumfosforspiegel wordt bereikt, waarna dit regelmatig moet worden gecontroleerd.

In de klinische praktijk zal de behandeling worden gebaseerd op de noodzaak van het onder controle houden van de serumfosforspiegel, hoewel patiënten die reageren op de behandeling met Velphoro meestal een optimale serumfosforspiegel bereiken bij een dosis van 1.500 tot 2.000 mg ijzer per dag (3 tot 4 tabletten).

Als er één of meer doses worden vergeten, moet bij de volgende maaltijd verder worden gegaan met de normale medicatiedosis.

Maximale verdraagbare dagelijkse dosis

De aanbevolen maximale dosis is 3.000 mg ijzer (6 tabletten) per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Velphoro bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Velphoro is toegediend aan meer dan 248 ouderen (≥ 65 jaar) overeenkomstig het toegelaten doseringsschema. Van het totale aantal proefpersonen in klinische onderzoeken naar Velphoro had 29,7% een leeftijd van 65 jaar en ouder, terwijl 8,7% 75 jaar en ouder was. Er werden geen speciale doserings- en toedieningsrichtlijnen toegepast bij ouderen in deze onderzoeken en de doseringsschema's werden niet in verband gebracht met aanzienlijke problemen.

Nierinsufficiëntie

Velphoro is geïndiceerd voor het onder controle houden van de serumfosforspiegel bij volwassen patiënten met chronische nierziekte (CNZ) die hemodialyse (HD) of peritoneale dialyse (PD) ondergaan. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Velphoro bij patiënten met nierinsufficiëntie in een vroeger stadium. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie waren uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken met Velphoro. In de klinische onderzoeken met Velphoro is echter geen bewijs gevonden voor leverinsufficiëntie of significante veranderingen in de leverenzymen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Velphoro is een kauwtablet die bij de maaltijd ingenomen moet worden. Om de adsorptie van fosfaat uit de voeding te maximaliseren, moet de totale dagelijkse dosis over de maaltijden van de dag worden verdeeld. Het is niet nodig dat patiënten meer vocht drinken dan ze normaal zouden doen. De tabletten moeten worden gekauwd en mogen niet heel worden doorgeslikt. De tabletten mogen worden geplet.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Hemochromatose of andere ijzerstapelingsziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Peritonitis, maag- en leverstoornissen en gastro-intestinale chirurgie

Patiënten met een recente voorgeschiedenis van peritonitis (binnen de afgelopen 3 maanden), aanzienlijke maag- of leverstoornissen en patiënten die ingrijpende gastro-intestinale chirurgie hebben ondergaan, zijn niet geïncludeerd in klinische onderzoeken met Velphoro. Velphoro mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's.

Informatie over sucrose en zetmeel (koolhydraten)

Velphoro bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Het kan schadelijk zijn voor de tanden.

Velphoro bevat aardappelzetmeel en gepregelatineerd maiszetmeel. Diabetici dienen er op te letten dat één tablet Velphoro gelijk staat aan ongeveer 1,4 g koolhydraten (staat gelijk aan 0,116 broodeenheden).

Verkleurde ontlasting

Velphoro kan verkleurde (zwarte) ontlasting veroorzaken. Verkleurde (zwarte) ontlasting kan gastro-intestinale bloeding visueel maskeren (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Velphoro wordt bijna niet geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Hoewel de mogelijkheid van interacties met geneesmiddelen klein lijkt, dient bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte het klinische effect en de bijwerkingen in de gaten te worden houden, bij het starten van de behandeling met of aanpassen van de dosering van Velphoro of het gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel, of de arts dient meting van de bloedspiegel te overwegen. Bij het toedienen van een geneesmiddel waarvan al bekend is dat het in wisselwerking treedt met ijzer (zoals alendronaat en doxycycline) of waarbij, uitsluitend op grond van *in vitro* onderzoeken, de kans bestaat dat het in wisselwerking treedt met Velphoro, zoals levothyroxine, dient het geneesmiddel ten minste één uur voorafgaand aan of twee uur na Velphoro te worden toegediend.

In vitro onderzoeken met de volgende werkzame bestanddelen toonden geen enkele relevante interactie aan: acetylsalicylzuur, cefalexine, cinacalcet, ciprofloxacine, clopidogrel, enalapril, hydrochloorthiazide, metformine, metoprolol, nifedipine, pioglitazon en kinidine.

Geneesmiddeleninteractieonderzoeken zijn uitsluitend uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. Deze zijn uitgevoerd bij gezonde mannen en vrouwen met losartan, furosemide, digoxine, warfarine en omeprazol. Gelijktijdige toediening van Velphoro had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van deze geneesmiddelen, zoals gemeten aan de hand van de oppervlakte onder de curve (AUC).

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat Velphoro geen invloed heeft op de lipidenverlagende werking van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine en simvastatine). Daarnaast toondenaanvullende analyses van klinische studies aan dat Velphoro geen invloed heeft op de iPTH-verlagende werking van orale vitamine D-analogen. De vitamine D- en 1,25-dihydroxyvitamine D-spiegels bleven ongewijzigd.

Velphoro heeft geen invloed op op guajak gebaseerd (Haemocult) of op immunologie gebaseerd (iColo Rectal en Hexagon Obti) onderzoek op fecaal occult bloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van sucroferri-oxyhydroxide bij blootgestelde zwangerschappen bij de mens.

Uit dieronderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit is geen risico gebleken met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Velphoro mag alleen door zwangere vrouwen worden gebruikt als dit na een zorgvuldige afweging van voordelen/risico's duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Velphoro bij vrouwen die borstvoeding geven. Omdat de ijzeropname uit Velphoro minimaal is (zie rubriek 5.2), is uitscheiding van ijzer uit Velphoro in de moedermelk niet waarschijnlijk. Er moet een besluit worden genomen of borstvoeding of de behandeling met Velphoro wordt voortgezet, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Velphoro voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Velphoro op de vruchtbaarheid van de mens. In dieronderzoeken waren er geen bijwerkingen betreffende de paringsprestaties, vruchtbaarheid en nakomelingenparameters na behandeling met Velphoro (zie rubriek 5.3).

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

Velphoro 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 huidige veiligheidsprofiel van Velphoro is gebaseerd op in totaal 778 patiënten die hemodialyse kregen en 57 patiënten die peritoneale dialyse kregen en die gedurende tot 55 weken met Velphoro werden behandeld.

In deze klinische onderzoeken kreeg ongeveer 43% van de patiënten ten minste één bijwerking tijdens de behandeling met Velphoro. De bijwerkingen werden gerapporteerd als ernstig in 0,36% van de gevallen. De meeste bijwerkingen die werden gemeld bij onderzoeken waren maagdarmsstelselaandoeningen, waarbij de vaakst gemelde bijwerkingen diarree en verkleurde ontlasting waren (zeer vaak). Bijna al deze maagdarmsstelselaandoeningen traden vroeg tijdens de behandeling op en namen op den duur bij aanhoudend gebruik af.

Geen dosisafhankelijke trends werden waargenomen in het bijwerkingenprofiel van Velphoro.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die bij deze patiënten (n = 835) werden gemeld als gevolg van het gebruik van Velphoro bij doses van 250 mg ijzer/dag tot 3.000 mg ijzer/dag worden opgesomd in tabel 1. De frequentie van meldingen is geclassificeerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 1 Bijwerkingen gedetecteerd in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypercalciëmie Hypocalciëmie
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree* Verkleurde feces	Misselijkheid Constipatie Braken Dyspepsie Abdominale pijn Flatulentie Tandverkleuring	Abdominale distensie Gastritis Abdominaal ongemak Dysfagie Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) Tongverkleuring
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritus Uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Abnormale productsmaak	Vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Diarree

Diarree trad op bij 11,6% van de patiënten in klinische studies. De meeste van deze bijwerkingen met diarree tijdens de langdurige onderzoeken van 55 weken waren tijdelijk van aard, traden vroeg tijdens aanvang van de behandeling op en leidden bij 3,1% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

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

Gevalen van overdosering met Velphoro (zoals hypofosfatemie) moeten conform de standaard klinische praktijk worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie; ATC-code: V03AE05

Werkingsmechanisme

Velphoro bevat een mengsel van polynucleair ijzer(III)-oxyhydroxide (pn-FeOOH), sucrose en zetmeel. De fosfaatbinding vindt plaats door liganduitwisseling tussen hydroxylgroepen en/of water en de fosfaationen in het hele fysiologische pH-bereik van het maag-darmkanaal.

De serumfosforspiegel wordt verlaagd als gevolg van de verminderde fosfaatabsorptie uit de voeding.

Klinische werkzaamheid

Eén klinisch fase 3-onderzoek is uitgevoerd bij gedialyseerde patiënten met CNZ om de werkzaamheid en veiligheid van Velphoro bij deze patiënten te onderzoeken. Dit onderzoek was een open-label, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde (sevelameercarbonaat) studie in parallelle groepen van maximaal 55 weken. Volwassen patiënten met hyperfosfatemie (serumfosforspiegel $\geq 1,94$ mmol/l) werden behandeld met Velphoro bij een startdosering van 1.000 mg ijzer/dag, gevolgd door een 8 weken durende dosistitratieperiode. In week 12 werd niet-inferioriteit ten opzichte van sevelameercarbonaat vastgesteld. De proefpersonen bleven van week 12 tot week 55 hun onderzoeksmedicatie ontvangen. Van week 12 tot week 24 waren dosistitraties om redenen van verdraagbaarheid en werkzaamheid toegestaan. De behandeling van subpopulaties van patiënten in week 24 tot week 27 met een onderhoudsdosering Velphoro (1.000 tot 3.000 mg ijzer/dag) of een lage dosis (250 mg ijzer/dag) Velphoro toonde superioriteit aan van de onderhoudsdosering.

In Onderzoek-05A, werden 1.055 patiënten die hemodialyse (N = 968) of peritoneale dialyse (N = 87) kregen en een serumfosforspiegel hadden van $\geq 1,94$ mmol/l na een 2 tot 4 weken durende periode van wash-out van fosfaatbinders, gerandomiseerd en gedurende 24 weken behandeld met Velphoro, in een startdosis van 1.000 mg ijzer/dag (N = 707) of actieve controle (sevelameercarbonaat, N = 348). Aan het einde van week 24, werden 93 patiënten die hemodialyse kregen en bij wie de serumfosforspiegel met Velphoro in het eerste deel van het onderzoek onder controle was gebracht ($< 1,78$ mmol/l), opnieuw gerandomiseerd en gedurende nog 3 weken behandeld met hun onderhoudsdosis (N = 44) van week 24 of een niet-werkzame controle in lage dosering van 250 mg ijzer/dag (N = 49) Velphoro.

Na voltooiing van Onderzoek-05A, werden 658 patiënten (597 die hemodialyse en 61 die peritoneale dialyse kregen) behandeld in het 28 wekend durende vervolgonderzoek (Onderzoek-05B) met Velphoro (N = 391) of sevelameercarbonaat (N = 267) volgens hun oorspronkelijke randomisering.

De gemiddelde serumfosforspiegel voor Velphoro was 2,5 mmol/l bij baseline en 1,8 mmol/l in week 12 (afname van 0,7 mmol/l). De corresponderende spiegel voor sevelameercarbonaat bij baseline was 2,4 mmol/l respectievelijk 1,7 mmol/l in week 12 (afname van 0,7 mmol/l).

De afname van het serumfosfor bleef gedurende 55 weken gehandhaafd. De serumfosforspiegels en de spiegels van het calcium-fosforproduct namen af als gevolg van de verminderde fosfaatabsorptie uit de voeding.

De responspercentages, gedefinieerd als het percentage proefpersonen bij wie een serumfosforspiegel werd verkregen die binnen het door het KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) aanbevolen bereik lag, waren 45,3% en 59,1% in week 12 en 51,9% en 55,2% in week 52, voor respectievelijk Velphoro en sevelameercarbonaat.

De gemiddelde dagelijkse dosis Velphoro tijdens 55 behandelweken was 1.650 mg ijzer en de gemiddelde dagelijkse dosis sevelameercarbonaat was 6.960 mg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Velphoro in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperfosfatemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Velphoro werkt door het binden van fosfaat in het maag-darmkanaal en daarom is de serumconcentratie niet van belang voor de werkzaamheid ervan. Vanwege de karakteristieken betreffende onoplosbaarheid en afbraak van Velphoro kunnen er geen klassieke farmacokinetische

onderzoeken worden verricht, zoals bepaling van het distributievolume, oppervlakte onder de curve, gemiddelde verblijfsduur etc.

In 2 fase 1-onderzoeken werd geconcludeerd dat de kans op ijzer-‘overload’ minimaal is en bij gezonde vrijwilligers werden geen dosisafhankelijke effecten waargenomen.

Absorptie

Het actieve deel van Velphoro, pn-FeOOH, is vrijwel onoplosbaar en wordt derhalve niet geabsorbeerd. Het afbraakproduct, mononucleaire ijzersoorten, kan echter worden afgegeven vanaf het oppervlak van pn-FeOOH en worden geabsorbeerd.

De absolute-absorptieonderzoeken werden niet uitgevoerd bij mensen. Niet-klinische onderzoeken bij verschillende soorten (ratten en honden) lieten zien dat de systemische absorptie zeer laag was ($\leq 1\%$ van de toegediende dosis).

De ijzeropname uit radioactief gemerkte geneesmiddelsubstantie Velphoro, 2.000 mg ijzer in 1 dag, werd onderzocht bij 16 patiënten met CNZ (8 predialyse- en 8 hemodialysepatiënten) en bij 8 gezonde vrijwilligers met een lage ijzeropslag (serumferritine < 100 mcg/l). Bij gezonde proefpersonen, werd de mediane opname van radioactief gemerkt ijzer in het bloed geschat op 0,43% (bereik 0,16 – 1,25%) op dag 21, bij pre-dialyse patiënten 0,06% (bereik 0,008 – 0,44%) en bij hemodialysepatiënten 0,02% (bereik 0 – 0,04%). De bloedspiegels van radioactief gemerkt ijzer waren zeer laag en bleven beperkt tot de erythrocyten.

Distributie

De distributie-onderzoeken werden niet uitgevoerd bij mensen. Niet-klinische onderzoeken bij verschillende soorten (ratten en honden) lieten zien dat pn-FeOOH wordt gedistribueerd vanuit het plasma naar de lever, de milt en het beenmerg, en wordt benut door incorporatie in rode bloedcellen.

Bij patiënten wordt verwacht dat geabsorbeerd ijzer ook wordt gedistribueerd naar de doelorganen, d.w.z. de lever, de milt en het beenmerg en wordt benut door incorporatie in rode bloedcellen.

Biotransformatie

Het actieve deel van Velphoro, pn-FeOOH, wordt niet gemetaboliseerd. Het afbraakproduct van Velphoro, mononucleaire ijzersoorten, kan echter worden afgegeven vanaf het oppervlak van polynucleair ijzer(III)-oxyhydroxide en worden geabsorbeerd. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de systemische absorptie van ijzer uit Velphoro laag is.

In vitro gegevens wijzen erop dat de sucrose- en zetmeelbestanddelen van de geneesmiddelsubstantie omgezet kunnen worden tot glucose en fructose respectievelijk maltose en glucose. Deze verbindingen kunnen in het bloed worden geabsorbeerd.

Eliminatie

Bij dieronderzoek met ratten en honden die oraal de geneesmiddelsubstantie ^{59}Fe -Velphoro toegediend kregen, werd radioactief gemerkt ijzer teruggevonden in de feces maar niet in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De effecten die werden waargenomen in het toxiciteitsonderzoek bij konijnen naar de embryo-foetale ontwikkeling (skeletafwijkingen en onvolledige ossificatie) houden verband met versterkte

farmacologie en zijn waarschijnlijk niet relevant voor patiënten. Andere onderzoeken naar reproductietoxiciteit lieten geen ongewenste effecten zien.

Bij muizen en ratten werden carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd. Er waren geen duidelijke aanwijzingen voor een carcinogeen effect bij muizen. Slijmvlieshyperplasie, met vorming van divertikels/cysten werd waargenomen in de karteldarm en blindedarm van muizen na 2 jaar behandelen, maar dit werd beschouwd als een soortspecifiek effect doordat geen divertikels/cysten werden waargenomen in langetermijnonderzoeken bij ratten of honden. Bij ratten was er een licht hogere incidentie van benigne C-celadenomen in de schildlier van mannetjes die de hoogste dosis sucroferri-oxyhydroxide kregen. Men denkt dat dit hoogstwaarschijnlijk een adaptieve respons is op het farmacologische effect van het geneesmiddel en klinisch niet relevant is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bosbessensmaak
Neohesperidine-dihydrochalcon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE), afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polypropyleen en inductieverzegelde folie, met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel en een watje. Verpakkingsgrootten van 30 of 90 kauwtabletten.

Moeilijk door kinderen te openen aluminium-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking met 6 kauwtabletten in elke blisterverpakking. Verpakkingsgrootten van 30 × 1 of multiverpakking van 90 (3 verpakkingen van 30 × 1) kauwtabletten.

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

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrijk

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

EU/1/14/943/001
EU/1/14/943/002
EU/1/14/943/003
EU/1/14/943/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2014
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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