

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Faslodex 250 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit bevat 250 mg fulvestrant in 5 ml oplossing.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Faslodex wordt gebruikt voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij recidief tijdens of na adjuvante anti-oestrogeenbehandeling, of progressie van de ziekte tijdens een anti-oestrogeenbehandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen vrouwen (inclusief ouderen)

De aanbevolen dosis bedraagt 500 mg met intervallen van één maand, met een aanvullende 500 mg dosis, twee weken na de initiële dosis.

Pediatrische patiënten

Faslodex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of adolescenten aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet aangetoond zijn in deze leeftijdsgroep.

Nierinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Veiligheid en werkzaamheid werden niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) en daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Faslodex dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten, aangezien de blootstelling aan fulvestrant toegenomen kan zijn. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Faslodex dient te worden toegediend door twee opeenvolgende 5 ml injecties langzaam intramusculair te injecteren (1-2 minuten/injectie), één in elke bilspier. Voor gedetailleerde toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Faslodex dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Faslodex dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

Faslodex dient, vanwege de intramusculaire toedieningsroute, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bloedende diathese, trombocytopenie of bij patiënten die anticoagulantia gebruiken.

Trombo-embolische voorvallen worden vaak waargenomen bij vrouwen met gevorderde borstkanker en werden waargenomen in klinische studies met Faslodex (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven van Faslodex aan risicopatiënten.

Er zijn geen langetermijngegevens over het effect van fulvestrant op het bot. Als gevolg van het werkingsmechanisme van fulvestrant is er een mogelijk risico op osteoporose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een klinische interactiestudie met midazolam (substraat van CYP3A4) toonde aan dat fulvestrant CYP3A4 niet inhibeert. Klinische interactiestudies met rifampicine (CYP3A4-induceerder) en ketoconazol (CYP3A4-remmer) toonden geen klinisch relevante verandering aan in de klaring van fulvestrant. Dosisaanpassingen zijn daarom niet noodzakelijk bij patiënten die tegelijkertijd fulvestrant en CYP3A4-remmers of -induceerders krijgen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Faslodex is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het is aangetoond dat fulvestrant de placenta passeert na een enkele intramusculaire dosis in ratten en konijnen. Studies bij dieren hebben voortplantingstoxiciteit aangetoond inclusief een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen en sterfte (zie rubriek 5.3). Patiënten die zwanger kunnen worden dient geadviseerd te worden om tijdens de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken. Indien zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Faslodex, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de mogelijke schadelijkheid voor de foetus en het mogelijke risico op een zwangerschapsafbreking.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Faslodex. Fulvestrant wordt uitgescheiden in de moedermelk bij zogende ratten. Het is niet bekend of fulvestrant wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen. Gezien de mogelijkheid op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen ten gevolge van fulvestrant, is het gebruik tijdens borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Faslodex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Echter, aangezien asthenie zeer vaak is gemeld met Faslodex, dient voorzichtigheid te worden betracht door patiënten die deze bijwerking ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Deze rubriek bevat informatie die gebaseerd is op alle bijwerkingen uit klinische studies, post-marketingstudies of op spontane meldingen. De meest gemelde bijwerkingen zijn reacties op de plaats van injectie, asthenie, misselijkheid en verhoogde leverenzymen.

De volgende frequentiecategorieën voor bijwerkingen zijn berekend op basis van de 500 mg Faslodex behandelgroep in samengevoegde veiligheidsanalyses van de CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (D6997C00006) en NEWEST (studie D6997C00003) studies, die 500 mg Faslodex met 250 mg Faslodex vergeleken. De frequenties in de volgende tabel zijn gebaseerd op alle gerapporteerde voorvallen, ongeacht de beoordeling van causaliteit door de onderzoeker.

Bijwerkingen die hieronder staan vermeld, zijn ingedeeld op frequentie en systeem/orgaanklassen (SOC). De frequentie-indelingen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

SOC	Zeer vaak $\geq 10\%$	Vaak $\geq 1 - < 10\%$	Soms $\geq 0,1 - < 1\%$
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken, diarree	
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urineweginfecties	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn ^a	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie ^a	
Bloedvataandoeningen		Veneuze trombo-embolie ^a , warmteopwellingen (opvliegers)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie ^a , Reacties op de plaats van injectie		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoelighedsreacties	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP) ^a		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Vaginale moniliasis Leukorroe Vaginale bloedingen

^a Inbegrepen zijn bijwerkingen waarvan als gevolg van de onderliggende ziekte de exacte mate van de bijdrage van Faslodex niet kan worden beoordeeld.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring bij mensen met betrekking tot overdosering. Dierstudies suggereren dat er met hogere doses fulvestrant geen andere effecten zichtbaar waren dan welke direct of indirect gerelateerd zijn aan de anti-oestrogene activiteit (zie rubriek 5.3). In geval van overdosering, wordt symptomatische ondersteunende behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-oestrogenen, ATC code: L02BA03

Werkingsmechanisme

Fulvestrant is een competitieve oestrogeenreceptor (ER) antagonist, met een affiniteit vergelijkbaar met oestradiol. Fulvestrant blokkeert de trofische werking van oestrogenen, zonder enige partieel agonerende (oestrogeenachtige) werking. Het werkingsmechanisme wordt in verband gebracht met de downregulatie van oestrogeenreceptor-eiwitspiegels. Klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker hebben aangetoond dat fulvestrant significant de ER expressie downreguleert in ER positieve tumoren in vergelijking met placebo. Er was ook een significante afname van de expressie van progesteronreceptoren wat overeenkomt met een gebrek aan intrinsieke oestrogeenagonerende effecten.

Klinische veiligheid en werkzaamheid bij gevorderde borstkanker

Een klinische fase III studie is uitgevoerd bij 736 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker bij wie een recidief optrad tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of met progressie na endocriene behandeling van gevorderde ziekte. Deze studie vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg Faslodex (n=362) met 250 mg Faslodex (n=374). De tijd tot progressie was het primaire eindpunt. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten de objectieve mate van respons (objective response rate, ORR), de mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR) en de totale overleving (overall survival, OS). De resultaten van de CONFIRM studie betreffende de werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2 Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidseindpunt (tijd tot progressie, TTP) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten in de CONFIRM studie

Variabele	Schattingsstype; vergelijking van de behandelingen	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio / odds ratio	95% CI	p-waarde
TTP	K-M mediaan in maanden; hazard ratio	6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
ORR ^a	% patiënten met OR; odds ratio	13,8	14,6	0,94	0,57; 1,55	0,795
CBR	% patiënten met CB; odds ratio	45,6	39,6	1,28	0,95; 1,71	0,100
OS	K-M mediaan in maanden; hazard ratio	25,1	22,8	0,84	0,69; 1,03	0,091

^a De objectieve mate van respons (ORR) is beoordeeld bij patiënten bij wie de uitgangswaarde evalueerbaar was voor respons (d.w.z. patiënten met meetbare ziekte aan het begin van de studie: 240 patiënten in de Faslodex 500 mg groep en 261 patiënten in de Faslodex 250 mg groep).

TTP: Tijd tot progressie; ORR: Objectieve mate van respons; OR: Objectieve respons; CBR: Mate van klinisch voordeel; CB: Klinisch voordeel; OS: Totale overleving; K-M: Kaplan-Meier; CI: Betrouwbaarheidsinterval.

Twee klinische fase III studies werden uitgevoerd bij in totaal 851 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker bij wie de ziekte opnieuw was opgetreden tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of progressie volgend op endocriene behandeling van gevorderde ziekte. 77% van de studipopulatie had oestrogenreceptor positieve borstkanker. Deze studies vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van maandelijks toediening van 250 mg Faslodex versus de dagelijkse toediening van 1 mg anastrozol (aromataseremmer). In het algemeen was Faslodex bij een maandelijks dosis van 250 mg minstens even effectief als anastrozol wat betreft de tijd tot progressie, objectieve respons en tijd tot overlijden. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee behandelingsgroepen in al deze eindpunten. De tijd tot progressie was het primaire eindpunt. Gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat bij 83% van de patiënten die fulvestrant kregen progressie optrad vergeleken met 85% van de patiënten die anastrozol kregen. Gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat de hazard ratio van de tijd tot progressie voor 250 mg Faslodex ten opzichte van anastrozol was 0,95 (95% CI 0,82 tot 1,10). De objectieve mate van respons was 19,2% voor 250 mg Faslodex vergeleken met 16,5% voor anastrozol. De mediane tijd tot overlijden was 27,4 maanden voor patiënten behandeld met fulvestrant en 27,6 maanden voor patiënten behandeld met anastrozol. De hazard ratio van tijd tot overlijden voor 250 mg Faslodex ten opzichte van anastrozol was 1,01 (95% CI 0,86 tot 1,19).

Effecten op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen

Preklinische gegevens suggereren niet dat fulvestrant een stimulerend effect op het postmenopauzale endometrium heeft (zie rubriek 5.3). Een studie gedurende 2 weken bij gezonde postmenopauzale vrijwilligers die werden behandeld met 20 µg ethinylestradiol per dag toonde aan dat, in vergelijking tot voorbehandeling met placebo, voorbehandeling met 250 mg Faslodex resulteerde in een significant verminderde stimulatie van het postmenopauzale endometrium, gemeten met ultrasone meting van de dikte van het endometrium.

Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten van fulvestrant op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende endometriumorfologie.

In twee kortdurende studies (1 en 12 weken) bij premenopauzale patiënten met een goedaardige gynaecologische aandoening werden er geen significante verschillen in de dikte van het endometrium waargenomen (door ultrasone meting) tussen fulvestrant- en placebogroepen.

Effecten op het bot

Er zijn geen langetermijngegevens over het effect van fulvestrant op het bot.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van Faslodex langwerkende intramusculaire injectie, wordt fulvestrant langzaam geabsorbeerd en de maximale plasma concentraties (C_{max}) worden bereikt na ongeveer 5 dagen. Toepassing van het Faslodex 500 mg regiem geeft blootstellingwaardes van, of nabij, steady state binnen de eerste maand van dosering (gemiddeld [CV] respectievelijk: AUC 475 [33,4%] ng.dagen/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Fulvestrant plasmaconcentraties worden behouden binnen een relatief nauwe marge met een bij benadering tot 3-voudig verschil tussen de maximum- en minimumconcentraties. De blootstelling na intramusculaire toediening is bij benadering dosisevenredig in het dosisinterval van 50 tot 500 mg.

Distributie

Fulvestrant ondergaat een uitgebreide en snelle distributie. Het grote schijnbare verdelingsvolume bij steady-state ($V_{d_{ss}}$) van ongeveer 3 tot 5 l/kg suggereert dat het verdelingsvolume grotendeels extravasculair is. Fulvestrant is in hoge mate (99%) gebonden aan plasmaproteïnen. De very low density lipoproteïne (VLDL), low density lipoproteïne (LDL) en high density lipoproteïne (HDL) fracties zijn de belangrijkste bindende componenten. Er werden geen interactiestudies uitgevoerd naar de competitieve eiwitbinding. De rol van het geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) is niet vastgesteld.

Metabolisme

Het metabolisme van fulvestrant werd niet volledig onderzocht maar is betrokken bij een combinatie van een aantal mogelijke biotransformatieroutes, analoog aan die van endogene steroïden. De geïdentificeerde metabolieten (inclusief 17-keton, sulfon, 3-sulfaat, 3- en 17-glucuronide metabolieten) zijn ofwel minder actief of oefenen een vergelijkbare activiteit uit als fulvestrant in anti-oestrogenmodellen. Studies die gebruik maken van humane leverpreparaten en recombinant humane enzymen tonen aan dat CYP3A4 het enige P450-isoënzym is dat betrokken is bij de oxidatie van fulvestrant, niet-P450 routes blijken echter meer te overheersen *in vivo*. *In vitro* gegevens suggereren dat fulvestrant CYP450-isoënzymen niet inhibeert.

Eliminatie

Fulvestrant wordt voornamelijk als metaboliet geëlimineerd. De voornaamste excretie gebeurt via de faeces en minder dan 1% wordt uitgescheiden in de urine. Fulvestrant heeft een hoge klaring, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, wat duidt op een hoge hepatische extractie ratio. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) na intramusculaire toediening wordt bepaald door de absorptiesnelheid en werd ingeschat op 50 dagen.

Bijzondere populaties

In een populatie farmacokinetische analyse van fase III studies, werd geen verschil waargenomen in het farmacokinetische profiel van fulvestrant met betrekking tot leeftijd (33 tot 89 jaar), gewicht (40-127 kg) of ras.

Nierinsufficiëntie

Een milde tot matige vermindering van de nierfunctie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van fulvestrant.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fulvestrant werd onderzocht in een klinisch onderzoek met een enkelvoudige dosis bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B). Hierbij werd een hoge dosis van een korter werkende intramusculaire injectie gebruikt. Er was een ongeveer tot 2,5-voudige toename in AUC bij patiënten met leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die Faslodex toegediend krijgen wordt verwacht dat een toename in blootstelling van deze orde goed verdragen wordt. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) werden niet geëvalueerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van fulvestrant is laag.

Faslodex en andere formuleringen van fulvestrant werden goed verdragen in alle diersoorten in studies met meerdere doses. Locale reacties, inclusief myositis en granulomatoma op de plaats van injectie werden toegeschreven aan het medium, maar de ernst van myositis bij konijnen was verhoogd met fulvestrant vergeleken met de fysiologische zout controlegroep. Bij toxiciteitstudies met meervoudige intramusculaire doses bij ratten en honden was de anti-oestrogenactiviteit van fulvestrant verantwoordelijk voor de meeste effecten die werden waargenomen, vooral in het vrouwelijk voortplantingssysteem, maar ook in de andere hormoongevoelige organen bij beide geslachten.

In studies bij honden werden na orale en intraveneuze toediening effecten op het cardiovasculaire stelsel (lichte stijgingen van het S-T-segment op het ECG [oraal], en sinusstilstand bij één hond

[intraveneus] waargenomen. Deze effecten kwamen voor bij hogere blootstellingsniveaus dan bij patiënten ($C_{max} > 40$ keer) en worden geacht van beperkte betekenis te zijn voor de veiligheid bij de mens bij de klinische dosis.

Fulvestrant vertoonde geen genotoxisch potentieel.

Fulvestrant vertoonde effecten op de voortplanting en de ontwikkeling van embryo/foetus overeenkomend met de anti-oestrogene activiteit, bij doses vergelijkbaar met de klinische dosis. Bij ratten werd een omkeerbare reductie van de vrouwelijke vruchtbaarheid en embryonale overleving, dystocie en toegenomen incidentie van foetale afwijkingen, inclusief een kromming van de voetwortel waargenomen. Konijnen die fulvestrant kregen slaagden er niet in om zwanger te blijven. Er werd een toename in het gewicht van de placenta en verlies van de foetussen na implantatie gezien. Er was een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen bij konijnen (achterwaartse verplaatsing van de bekkengordel en de 27 presacrale vertebrae).

Een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij ratten (intramusculaire toediening van Faslodex) toonde een toegenomen incidentie van ovariële goedaardige granulosa-cel tumoren bij vrouwelijke ratten bij de hoge dosis, 10 mg/rat/15 dagen en een verhoogde incidentie van testiculaire Leydigcel tumoren bij mannelijke ratten. Inductie van dergelijke tumoren komt overeen met de farmacologie gerelateerde endocriene feedbackveranderingen. Deze bevindingen zijn niet klinisch relevant voor het gebruik van fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96 procent)
Benzylalcohol
Benzylnitroaat
Ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
De voorgevulde injectiespuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BD SafetyGlide is een geregistreerd merk van Becton Dickinson and Company en is CE-gemarkeerd: CE 0050.

De voorgevulde spuit bestaat uit:

5 ml Faslodex oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit van doorzichtig Type I glas met een polystyreen plunjer, met een tamperevident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting.
Een beschermde naald (BD SafetyGlide™) voor bevestiging op de cilinder is tevens bijgeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening

Waarschuwing – Autoclaveer de beschermde naald (BD SafetyGlide beschermde hypodermische naald) niet vóór gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

Voor elk van de twee spuiten:

- Verwijder de glazen cilinder uit de houder en ga na of deze niet beschadigd is.
- Verbreek de verzegeling van het witte plastic omhulsel rond het Luer verbindingsstuk Luer-Lok op de spuit om het omhulsel met de aangehechte rubberen afsluiting van het uiteinde van de spuit te verwijderen (zie figuur 1).
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald (BD SafetyGlide). Bevestig de beschermde naald aan de Luer-Lok (zie figuur 2).
- Draai tot deze stevig vastzit.
- Draai, om de naald op het Luer verbindingsstuk te bevestigen.
- Trek de beschermhuls rond de naald recht achteruit om beschadiging van de top van de naald te vermijden.
- Breng de gevulde spuit naar de plaats van toediening.
- Verwijder de beschermhuls rond de naald.
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Verdrijf overtollige lucht uit de spuit.
- Dien langzaam intramusculair toe (1-2 minuten/injectie) in de bilspeer. Voor het gebruiksgemak is de schuine kant van de naald naar dezelfde kant gericht als de hendel (zie figuur 3).
- Duw onmiddellijk na toediening met één vinger op de hendel om het beschermingsmechanisme te activeren (zie figuur 4). NB. Activeer weg van uzelf en anderen. Let erop dat u de klik hoort en ga visueel na dat de punt van de naald volledig is bedekt.

Figuur 1



Figuur 2



Figuur 3



Figuur 4



Verwijdering

Voorgevulde spuiten zijn **slechts** voor éénmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AstraZeneca UK Limited
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/269/001

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2004

Datum van laatste hernieuwing: 10 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST