

# Hematologie Actueel

Een uitgave van Academic Pharmaceutical Productions bv

jaargang 20 | nr. 2 | december 2020

SYMPHONY

## Onderzoek naar een behandeling op maat voor patiënten met een bloedstollingsstoornis

dr. Marjon H. Cnossen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, hoofdonderzoeker SYMPHONY,

dr. Simone Reitsma, project manager SYMPHONY, namens het SYMPHONY onderzoeksconsortium

Er is veel onderzoek gaande naar het ontstaan, de diagnostiek en de behandeling van bloedstollingsstoornissen. In 2018 is het onderzoekconsortium SYMPHONY opgericht om het onderzoek op deze drie terreinen samen te brengen, zodat voor elke patiënt een behandeling op maat kan worden gecomponeerd.

### Inleiding

Meer dan 180.000 Nederlanders hebben een aangeboren bloedstollingsstoornis, sommigen met diagnose, anderen nog zonder dat er een duidelijke oorzaak is gevonden. De leeftijd waarop mensen de diagnose 'bloedstollingsstoornis' krijgen, varieert sterk. Factoren die een rol spelen, zijn de ernst van de stoornis, het activiteitenpatroon, het geslacht, of er familieleden zijn die ook een bloedstollingsstoornis hebben, welke risicofactoren er zijn voor een bloeding en welke andere aandoeningen iemand heeft.

### Hemostase

De bloedstolling is een complex proces dat begint wanneer een bloedvat beschadigd wordt. De hemostase wordt gereguleerd door de bloedvaten zelf, die zich vernauwen als er sprake is van een bloeding, door bloedplaatjes, ook wel trombocyten genoemd, en door een aantal speciale eiwitten, de stollingsfactoren. Stollingsfactoren kunnen het bloed laten stollen, maar zorgen ook dat de stolling niet onbeperkt doorgaat. Er zijn momenteel zestien stollingsfactoren bekend.

De hemostase verloopt in een aantal stappen:

- 1 het bloedvat vernauwt zich;
- 2 bloedplaatjes vormen, in samenwerking met de vonwillebrandfactor, een eerste bloedprop op de plaats van de bloedvatbeschadiging;
- 3 verschillende andere stollingsfactoren zorgen dat de aanmaak van fibrine op gang komt;
- 4 dit vezelachtige eiwit vormt vervolgens een netwerk waardoor de bloedprop zich organiseert tot een stolsel;
- 5 uiteindelijk wordt het stolsel door weer andere stollingsfactoren afgebroken.

#### UITGEVER

Academic Pharmaceutical  
Productions bv  
Postbus 17230, 2502 CE Den Haag  
T 070-3060190  
info@appnl.nl | www.appnl.nl

#### REDACTIERAAD

A.V.M. Brands-Nijenhuis, Eindhoven/dr. J.J.W.M.  
Janssen, Amsterdam/prof.dr. C.B.H.W. Lamers, Leiden

#### DOELGROEP

Hematologen + i.o.

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties. Uw gegevens zijn afkomstig van IQVIA (035-695355).

© 2020 Academic Pharmaceutical Productions bv. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

De stappen 1 en 2 zijn deel van de primaire hemostase, stap 3 en 4 vormen de secundaire hemostase en stap 5 is de fibrinolyse.

In elke fase van dit complexe proces kan een afwijking in de bloedplaatjes of een stollingsfactor, of een tekort van een bepaalde stollingsfactor, leiden tot een bloedstollingsstoornis.

## Beperkingen van diagnostiek en behandeling

### Onverklaarde verschillen

Er zijn grote onderlinge verschillen tussen patiënten met een bloedingsstoornis. Dat geldt voor hun bloedingsneiging, maar ook voor de effecten van de behandeling. Wat de oorzaak is van de verschillen in bloedingsneiging is vaak onduidelijk. Om te bepalen hoe ernstig de stollingsstoornis is en wat het effect van een behandeling zal zijn, kijken artsen naar de hoeveelheid en activiteit van de bloedplaatjes en de verschillende stollingsfactoren, en zoeken ze naar eventuele genetische afwijkingen. Er is echter een grote, nog niet goed verklaarde variatie in bloedingsneiging tussen patiënten die soms hetzelfde ziektebeeld hebben. Zelfs patiënten met dezelfde genetische afwijking en een even sterk afgenomen stollingsfactoractiviteit kunnen een heel verschillende bloedingsneiging hebben. Daarnaast is er nog een grote groep patiënten met mildere klachten, bij wie de oorzaak van de regelmatige bloedingen niet te achterhalen is.<sup>1,2</sup> En tot slot zijn er patiënten bij wie de behandeling een wisselend effect heeft, zodat de behandelend artsen niet goed kunnen voorspellen of een bepaalde behandeling voldoende zal werken. Er is volop ruimte voor verbetering, zowel in de diagnostiek als in de behandeling van patiënten met een bloedstollingsstoornis. Veel meer onderzoek is nodig naar de onderliggende oorzaken, want waarom varieert de bloedingsneiging zo en waarom hebben behandelingen zo'n wisselend effect?

### Kosten en effectiviteit van behandelingen

Tot op heden worden patiënten met een bloedstollingsstoornis vaak behandeld met bloedproducten (plasma, bloedplaatjes) of stollingsfactorconcentraten die intraveneus worden toegediend. Stollingsfactorconcentraten worden verkregen uit plasma of gemaakt via recombinant-DNA-technieken en zijn duur. Ze kosten de Nederlandse samenleving ten minste €130 miljoen per jaar, een groot bedrag voor een relatief klein aantal patiënten.<sup>3</sup> Sommige patiënten ontwikkelen antistoffen tegen een toegediende stollingsfactor, waardoor ze moeten overstappen op nog duurdere alternatieven. Artsen staan hier voor een dilemma: onderdosereren is gevaarlijk voor de patiënt, maar overdosereren is onnodig duur en kan óók gevaarlijk zijn. De Nederlandse hemofiliecentra onderzoeken methoden om doseringen individueel te bepalen op basis van van alles wat bekend is over de patiënt.<sup>5,6</sup> Daarbij kijkt men niet alleen naar stollingsfactorconcentraten, maar ook naar desmopressine, een relatief goedkoop synthetisch hormoon met een vaatvernauwende werking dat er bovendien voor zorgt dat twee stollingsfactoren, vonwille-

brandfactor en stollingsfactor VIII, vrijkomen uit de vaatwand. Desmopressine werkt vooral goed bij patiënten die nog een redelijke hoeveelheid Von Willebrandfactor en stollingsfactor VIII over hebben. Maar nog altijd moet het effect van desmopressine bij iedere patiënt afzonderlijk getest worden.<sup>4</sup>

### Voorspellende waarde van diagnostische tests

Het is extreem moeilijk om een afwijking in de bloedplaatjes op te sporen.<sup>8</sup> De gangbare tests zijn vooral gericht op stollingsfactoren, maar ook deze voorspellen de werkelijke bloedingsneiging en stollingsneiging van een patiënt niet zo goed. Bovendien geven de tests niet altijd dezelfde uitkomsten en ook is niet precies bekend welke test de bloedingsneiging in de praktijk het best weergeeft.<sup>7</sup> Men is dus op zoek naar nieuwe, betere diagnostische tests die het volgende kunnen:

- de bloedingsneiging van de patiënt goed inschatten;
- het bloedingsrisico in diverse omstandigheden voorspellen;
- geschikt zijn om de behandeling in verschillende situaties te monitoren: tijdens een actieve bloeding, bij een profylactische behandeling om nieuwe bloedingen te voorkomen en rond operaties.

### Onderzoeksvragen

Er komen op dit moment in snel tempo nieuwe behandelingen voor patiënten met een bloedstollingsstoornis op de markt. De belangrijkste zijn:

- langwerkende (*extended half-life*) stollingsfactorconcentraten;
- emicizumab;
- fitusiran (siRNA);
- gentherapie.

Welke effecten en bijwerkingen deze nieuwe behandelingen op de lange termijn hebben, is nog niet helemaal duidelijk. Ook staat nog niet vast voor welke patiënten en in welke situaties ze het meest geschikt zijn.<sup>9</sup> Wel is de verwachting dat deze behandelingen de toch al hoge zorgkosten voor patiënten met een bloedstollingsstoornis verder zullen verhogen.

## Het onderzoeksconsortium SYMPHONY

Er is veel onderzoek gaande naar het ontstaan, de diagnostiek en de behandeling van bloedstollingsstoornissen, maar nog te vaak blijven dit drie gescheiden onderzoeks-terreinen. In 2018 is in Nederland het onderzoeksconsortium SYMPHONY opgericht om het onderzoek en mogelijke ontdekkingen op deze drie terreinen samen te brengen, zodat voor elke patiënt een behandeling op maat kan worden gecomponeerd. In dit consortium werken de Nederlandse patiëntenvereniging (NVHP) en alle hemofiliebehandelcentra samen met Sanquin, de academische ziekenhuizen en laboratoria en een aantal farmaceutische bedrijven (zie figuur 1). Het consortium ontving in juni 2019 een grote subsidie vanuit de Nationale Wetenschapsagenda van NWO.



**Figuur 1** Instellingen betrokken bij het SYMPHONY-onderzoek: Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP), Erasmus UMC, Amsterdam UMC, UMC Groningen, UMC Utrecht, LUMC, Radboudumc, Sanquin, Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren (NVHB), Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH) en drie farmaceutische bedrijven



#### Persoonlijke farmacokinetiek

De drie hoofdthema's van SYMPHONY zijn diagnostiek, behandeling en fundamenteel onderzoek (zie figuur 2). Daarbinnen zijn twaalf werkpakketten omschreven (zie tabel 1). Werkpakket 6 onderzoekt een van de speerpunten binnen het thema behandeling, dosering op basis van farmacokinetiek in plaats van lichaamsgewicht. Als men voor iedere patiënt een eigen farmacokinetisch profiel zou kunnen maken, zou men kunnen voorspellen hoe die patiënt reageert op een bepaalde stollingsfactor. En als men van tevoren zou kunnen uitrekenen hoeveel deze patiënt precies nodig heeft, zou men de stollingsfactoren veel preciezer kunnen doseren en het risico op bloedingen of trombose beter kunnen reguleren. Het zou bovendien helpen de kosten voor medicatie te beteugelen.

De Nederlandse onderzoekslijn die dit onderzoekt, heet OPTI-CLOT. Twee andere onderzoekslijnen zoeken naar hetzelfde principe bij speciale categorieën patiënten: DAVID kijkt naar farmacokinetische profielen bij patiënten met een mildere bloedingsneiging en To WiN onderzoekt deze bij Von Willebrandpatiënten. De laatste onderzoekslijn is zo genoemd omdat er op dit terrein een hoop te winnen is.<sup>10</sup>

#### De beste behandelstrategie voor iedere patiënt

SYMPHONY monitort de effecten van de nieuwe, dure therapieën die momenteel in hoog tempo beschikbaar komen. Hoe effectief zijn ze, welke bijwerkingen hebben ze, ook op lange termijn, en hoe en bij wie kunnen ze het best worden ingezet? In de werkpakketten 5 en 8 wordt dit onderzocht. Om er achter te komen welke patiënten voordeel hebben bij welke behandeling worden de behandeluitkomsten

**Tabel 1** De werkpakketten van SYMPHONY<sup>12</sup>

| Organisatie                                                                     |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WP 1                                                                            | Management                                                                                               |
| WP 2                                                                            | Kennisdisseminatie en ondernemerschap                                                                    |
| Thema 1 Verbetering van diagnostische mogelijkheden                             |                                                                                                          |
| WP 3                                                                            | Nieuwe diagnostische tests voor stollingsfactordeficiënties                                              |
| WP 4                                                                            | Geavanceerde diagnostische tests voor plaatjesfunctiedefecten                                            |
| Thema 2 Behandeling op maat en bepalen beste behandeling voor elk individu      |                                                                                                          |
| WP 5                                                                            | Waardegedreven zorgsystematiek voor klinische follow-up                                                  |
| WP 6                                                                            | Farmacokinetisch gestuurd doseren van factorconcentraten en desmopressine op basis van populatiemodellen |
| WP 7                                                                            | Implementatie van nieuwe behandelstrategieën met behulp van e-health                                     |
| WP 8                                                                            | Kosten en effectiviteit van behandeling op maat van patiënten met een bloedstollingsstoornis             |
| WP 9                                                                            | Ethische dilemma's bij behandelkeuzes                                                                    |
| Thema 3 Kennisverdieping met betrekking tot de pathofysiologie van de hemostase |                                                                                                          |
| WP 10                                                                           | De betekenis van het proteoom voor het bloedingsfenotype                                                 |
| WP 11                                                                           | Onderzoek naar genetische achtergronden van plaatjesfunctiedefecten door middel van iPS-celmodelsystemen |
| WP 12                                                                           | Vasculair-endotheelcelmodelsystemen ter verklaring van het bloedingsfenotype                             |

van iedere patiënt met een bloedstollingsstoornis systematisch bijgehouden in een database die gebouwd is op het bestaande patiëntenregistratiesysteem HemoNed. SYMPHONY wil dit register uitbreiden en niet alleen medische gegevens registreren, maar ook de gezondheid en de kwaliteit van leven zoals de patiënt die zelf ervaart, en de kosten van de zorg en de behandeling (zie verderop). Al deze gegevens kunnen helpen bepalen welke (toekomstige) behandeling het beste is voor welke patiënt. We willen die gegevens op een prettige manier aan de patiënt aanbieden in een persoonlijke digitale gezondheidsomgeving met behulp van e-health. Dit gebeurt in werkpakket 7.

#### Individuele bloedingsneiging

Onze kennis van het proces van de hemostase vertoont belangrijke hiaten. We weten nog steeds te weinig over de individuele bloedingsneiging van iedere afzonderlijke patiënt, ook wel het bloedingsfenotype genoemd. Die kennis is nodig om iedere patiënt een geïndividualiseerde, op maat gemaakte behandeling te kunnen geven. Hoe meer we weten over de variatie in bloedingsneiging tussen individuele patiënten, hoe beter we rekening kunnen houden met potentiële schade door de ziekte of de behandeling. De werkpakketten 10, 11 en 12 kijken naar deze fundamentele aspecten.

#### Op zoek naar sociale en wetenschappelijke doorbraken

Uitgangspunt van het SYMPHONY-onderzoeksconsortium is het samenspel tussen laboratoriumonderzoek, klinisch onderzoek en fundamenteel onderzoek. Doel van deze niet

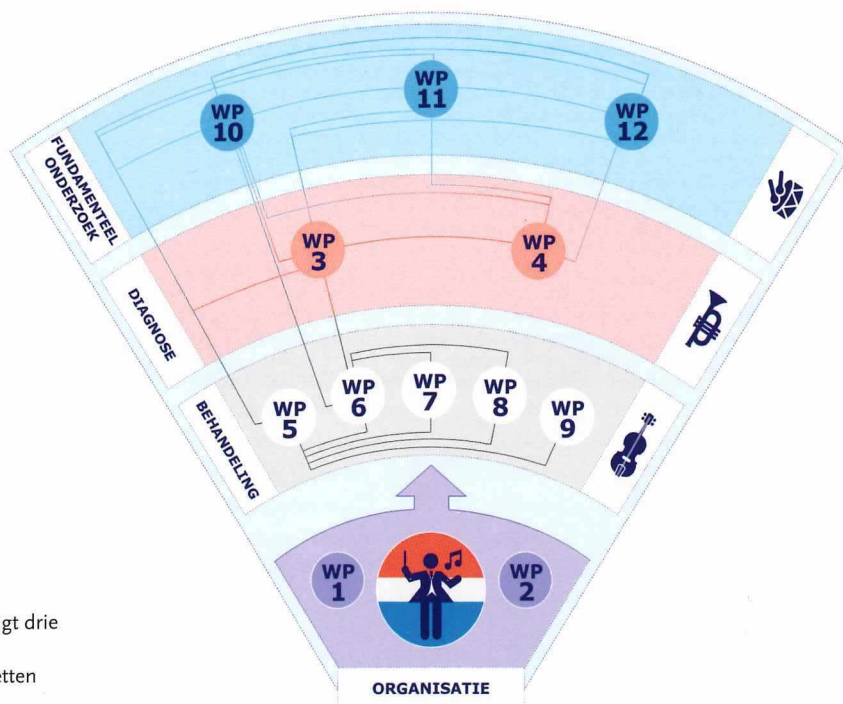
eerder vertoonde multidimensionale aanpak is een doorbraak te bereiken en voor patiënten met een bloedstollingsstoornis behandeling op maat mogelijk te maken. De knelpunten daarbij, en de overkoepelende onderzoeksthema's, hebben we al aangegeven. Hierna gaan we in op de te volgen strategieën.

#### Behandeling op maat

Om de kwaliteit van zorg te verbeteren en de zorgkosten acceptabel te houden, is het nodig behandelingen op maat te ontwikkelen. Allereerst moeten daartoe nieuwe diagnostische tests ontwikkeld worden die het hemostatisch vermogen van de patiënt meten. De juiste dosering van stollingsfactoren kan dan worden bepaald op basis van het persoonlijke farmacokinetische profiel.<sup>11</sup> Dat kan alleen als we fundamenteel inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen van de bloedingsneiging en de individuele variatie daarin.

#### Beslisregels voor nieuwe behandelvormen

Wanneer zich in de klinische praktijk nieuwe behandel mogelijkheden aandienen, moeten patiënten en behandelers soms complexe besluiten nemen. Klinische beslisregels zijn dan een grote steun. Zulke regels moeten onderbouwd zijn door een grote hoeveelheid patiëntkarakteristieken en gezondheidsuitkomsten die systematisch gedocumenteerd zijn, en die zijn er nog niet voor bloedstollingsstoornissen. In het kader van SYMPHONY wordt een systematische registratie opgezet waarin niet alleen gegevens over de medische status en de kwaliteit van zorg zijn opgenomen, maar ook gegevens over de beleving van de patiënt, diens kwaliteit van leven en de sociale zorgkosten. Deze registratie sluit aan



**Figuur 2** Het SYMPHONY-onderzoeksconsortium verenigt drie onderzoeksterreinen  
Voor uitleg over de werkpakketten (WP) zie tabel 1.



bij het bestaande patiëntenregistratiesysteem HemoNed, waarvoor niet alleen de behandelend arts gegevens aanlevert, maar ook de patiënt en diens ouders. Werkpakket 9 besteedt speciale aandacht aan kwalitatief onderzoek naar de morele en ethische dilemma's waarmee patiënten te maken krijgen bij besluiten over een nieuwe therapie en de bijbehorende risico's.

### Duurzame innovatie

Innovaties in de zorg krijgen pas een blijvend karakter als ze op alle niveaus rekening houden met het perspectief van de patiënt. In de e-healthmodules die het onderzoek en de registratie ondersteunen, zijn de richtlijnen van Patiëntenfederatie Nederland geïntegreerd en worden de principes van co-creatie overgenomen die reeds gerealiseerd zijn in HemoNed.

### Literatuur

- 1 Gebhart J, Hofer S, Panzer S, et al. High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: Results from the Vienna Bleeding Biobank (VIBB). *Haemophilia* 2018;24(3):405-13.
- 2 Quiroga T, Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:466-74.
- 3 Onderzoek naar de toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg. Diemen: Nederlandse

zorgautoriteit, 2017. [https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC\\_3308\\_22/1](https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_3308_22/1), geraadpleegd juli 2020.

- 4 Svensson PJ, Bergqvist PB, Juul KV, Berntorp E. Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding. *Blood Rev* 2014;28(3):95-102.
- 5 Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18(3):e173-87.
- 6 Hazendonk HC, Lock J, Mathot RA, et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):468-78.
- 7 Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):248-61.
- 8 Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost* 2013 Apr 10.
- 9 Haemophilia registries workshop. 2018. London: European Medicines Agency, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/events/haemophilia-registries-workshop>, geraadpleegd juli 2020.
- 10 Hazendonk H, Heijdra JM, de Jager NC, et al. Analysis of current peri-operative management with Haemate® P/Humate P® in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. *Haemophilia* 2018;24(3):460-70.
- 11 Hazendonk H, van Moort I, Mathot RA, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? *Blood Rev* 2018;32(4):265-71.
- 12 Symphonyconsortium.nl.

Deze uitgave is financieel mogelijk gemaakt door Bayer B.V.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

#### Verkorte Productinformatie Jivi® 250/500/1000/2000/3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

**Samenstelling:** Werkzame stof: locatiespecifiek gepegyleerd humane recombinant stollingsfactor VIII zonder B domein (INN: damoctocog alfa pegol), 250/500/1000/2000/3000 IE/injectieflacon (100/200/400/800/1200 IE/ml na reconstitutie). **Hulpstoffen:** Poeder: sucrose, histidine, glycine, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 80, lissazijnzuur (voor pH-stelling). Oplosmiddel: water voor injectie. **Indicatie:** Behandeling en preventie van bloedingen bij eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*, PTP's) van 12 jaar en ouder met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Jivi. Het geneesmiddel kan sporen van muizen- en hamstereiwitten bevatten. Overgevoelighedsreacties kunnen ook verband houden met antilichamen tegen PEG (polyethyleenglycol). Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. De vorming van factor-VIII neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Er is, hoofdzakelijk binnen de eerste 4 dagen van blootstelling, een met antilichamen tegen PEG geassocieerde klinische immuunrespons waargenomen, die zich manifesteerde als symptomen van acute overgevoeligheid en/of verlies van het geneesmiddeleffect. Bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hart- en vaatziekten kan substitutietherapie met factor VIII het risico op deze aandoeningen verhogen. Indien een centraal veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal veneuze lijn gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter. **Bijwerkingen:** Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ): hoofdpijn; Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): overgevoeligheid, slapeloosheid, duizeligheid, hoesten, buikpijn, nausea, braken, erytheem (inclusief erytheem en erythema multiforme), huiduitslag (inclusief huiduitslag en papuleuze huiduitslag), injectieplaatsreacties (inclusief pruritus op de injectieplaats, huiduitslag op de injectieplaats en pruritus op de bloedvatpunctieplaats), pyrexie; Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): FVIII-remming bij eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*), dysgeusie, blozen, pruritus. **Bewaring:** Totale houdbaarheid 2 jaar. Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 2 jaar kan het middel (mits bewaard in de buitenverpakking) gedurende een beperkte periode van 6 maanden bij maximaal 25 °C bewaard worden. De einddatum van de bewaarperiode van 6 maanden bij een temperatuur van 25 °C dient op de doos van het product te worden genoteerd. Deze datum mag de op de buitenverpakking gedrukte uiterste gebruiksdatum niet overschrijden. Aan het eind van deze periode mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst, maar moet het worden gebruikt of afgevoerd. **Handelsvorm:** verpakking bevat: injectieflacon met poeder; voorgevulde spuit met 2,5 ml oplosmiddel; zuigerstaafje voor spuit; injectieflacon-adaptor; vliedernaald. **Nummers van de vergunning:** EU/1/18/1324/001;002;003;004;005;006;007;008. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel.: 0297 280 666. **Afleverstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 09/2020. **Versie:** oktober 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

MA-JIV-NL-0008-3

