

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nutriflex Omega plus, 38 g/l Amino + 120 g/l G, emulsie voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De gebruiksklare emulsie voor intraveneuze infusie bevat na het mengen van de inhoud van het compartiment:

<i>bovenste compartiment (glucoseoplossing)</i>	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Glucosemonohydraat	132,0 g	165,0 g	247,5 g	330,0 g
equivalent aan glucose	120,0 g	150,0 g	225,0 g	300,0 g
Natriumdiwaterstoffsfaatdihydraat	1,872 g	2,340 g	3,510 g	4,680 g
Zinkacetaatdihydraat	5,264 mg	6,580 mg	9,870 mg	13,16 mg

<i>middelste compartiment (vetemulsie)</i>	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Middenketenige triglyceriden	20,00 g	25,00 g	37,50 g	50,00 g
Sojaolie, geraffineerd	16,00 g	20,00 g	30,00 g	40,00 g
Omega-3-zuur-triglyceriden	4,000 g	5,000 g	7,500 g	10,00 g

<i>onderste compartiment (aminozuuroplossing)</i>	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Isoleucine	2,256 g	2,820 g	4,230 g	5,640 g
Leucine	3,008 g	3,760 g	5,640 g	7,520 g
Lysinehydrochloride	2,728 g	3,410 g	5,115 g	6,820 g
equivalent aan lysine	2,184 g	2,729 g	4,094 g	5,459 g
Methionine	1,880 g	2,350 g	3,525 g	4,700 g
Fenylalanine	3,368 g	4,210 g	6,315 g	8,420 g
Treonine	1,744 g	2,180 g	3,270 g	4,360 g
Tryptofaan	0,544 g	0,680 g	1,020 g	1,360 g
Valine	2,496 g	3,120 g	4,680 g	6,240 g
Arginine	2,592 g	3,240 g	4,860 g	6,480 g
Histidinehydrochloridemonohydraat	1,624 g	2,030 g	3,045 g	4,060 g
equivalent aan histidine	1,202 g	1,503 g	2,254 g	3,005 g
Alanine	4,656 g	5,820 g	8,730 g	11,64 g
Asparaginezuur	1,440 g	1,800 g	2,700 g	3,600 g
Glutaminezuur	3,368 g	4,210 g	6,315 g	8,420 g
Glycine	1,584 g	1,980 g	2,970 g	3,960 g
Proline	3,264 g	4,080 g	6,120 g	8,160 g
Serine	2,880 g	3,600 g	5,400 g	7,200 g
Natriumhydroxide	0,781 g	0,976 g	1,464 g	1,952 g
Natriumchloride	0,402 g	0,503 g	0,755 g	1,006 g
Natriumacetaatrihydraat	0,222 g	0,277 g	0,416 g	0,554 g

Kaliumacetaat	2,747 g	3,434 g	5,151 g	6,868 g
Magnesiumacetaattetrahydraat	0,686 g	0,858 g	1,287 g	1,716 g
Calciumchloridedihydraat	0,470 g	0,588 g	0,882 g	1,176 g

	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Aminozuurgehalte [g]	38	48	72	96
Stikstofgehalte [g]	5,4	6,8	10,2	13,7
Koolhydraatgehalte [g]	120	150	225	300
Lipidengehalte [g]	40	50	75	100

<i>Elektrolyten [mmol]</i>	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Natrium	40	50	75	100
Kalium	28	35	52,5	70
Magnesium	3,2	4,0	6,0	8,0
Calcium	3,2	4,0	6,0	8,0
Zink	0,024	0,03	0,045	0,06
Chloride	36	45	67,5	90
Acetaat	36	45	67,5	90
Fosfaat	12	15	22,5	30

Hulpstof met bekend effect:

De totale hoeveelheid natrium per 1000 ml in de gebruiksklare emulsie is 40,5 mmol (931 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor infusie

Aminozuur- en glucoseoplossingen: heldere, kleurloze tot strogele oplossingen

Vetemulsie: olie-in-water emulsie, melkachtig wit

	in 1.000 ml	in 1.250 ml	in 1.875 ml	in 2.500 ml
Energie in de vorm van lipiden [kJ (kcal)]	1.590 (380)	1.990 (475)	2.985 (715)	3.980 (950)
Energie in de vorm van koolhydraten [kJ (kcal)]	2.010 (480)	2.510 (600)	3.765 (900)	5.020 (1.200)
Energie in de vorm van aminozuren [kJ (kcal)]	635 (150)	800 (190)	1.200 (285)	1.600 (380)
Niet-proteïnen energie [kJ (kcal)]	3.600 (860)	4.500 (1.075)	6.750 (1.615)	9.000 (2.155)
Totale energie [kJ (kcal)]	4.235 (1.010)	5.300 (1.265)	7.950 (1.900)	10.600 (2.530)

Osmolaliteit [mOsm/kg]	1.540
Theoretische osmolariteit [mOsm/l]	1.215
pH	5,0-6,0

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Toevoer van energie, essentiële vetzuren waaronder omega-3- en omega-6-vetzuren, aminozuren, elektrolyten en vloeistoffen voor parenterale voeding van patiënten in een matige tot ernstige katabole toestand wanneer orale of enterale voeding onmogelijk, ontoereikend of gecontra-indiceerd is.

Nutriflex Omega plus is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan twee jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt.

Continue toediening van Nutriflex Omega plus wordt aanbevolen. Een stapsgewijze toename van de infusiesnelheid gedurende de eerste 30 minuten tot de gewenste infusiesnelheid voorkomt mogelijke complicaties.

#### *Volwassenen*

De maximale dagelijkse dosis bedraagt 40 ml/kg lichaamsgewicht, overeenkomend met  
1,54 g aminozuren /kg lichaamsgewicht per dag  
4,8 g glucose /kg lichaamsgewicht per dag  
1,6 g lipiden /kg lichaamsgewicht per dag.

De maximale infusiesnelheid is 2,0 ml/kg lichaamsgewicht per uur, overeenkomend met  
0,08 g aminozuren /kg lichaamsgewicht per uur  
0,24 g glucose /kg lichaamsgewicht per uur  
0,08 g lipiden /kg lichaamsgewicht per uur.

Voor een patiënt met een gewicht van 70 kg komt dit overeen met een maximale infusiesnelheid van 140 ml per uur. De hoeveelheid toegediend substraat bedraagt dan 5,4 g aminozuren per uur, 16,8 g glucose per uur en 5,6 g lipiden per uur.

#### *Pediatische patiënten*

##### Pasgeborenen, zuigelingen en peuters jonger dan twee jaar

Nutriflex Omega plus is gecontra-indiceerd voor gebruik bij pasgeborenen, baby's en peuters < 2 jaar bij wie het aminozuur cysteïne als conditioneel essentieel kan worden beschouwd (zie rubriek 4.3).

##### Kinderen van 2 – 18 jaar

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij pediatische patiënten.

Nutriflex Omega plus kan alleen een basale voedings- en energietoevoer aan de pediatische patiënten leveren. Afhankelijk van de individuele behoefte kan carnitinesuppletie worden overwogen bij pediatische patiënten die naar verwachting gedurende meer dan 4 weken parenterale voeding zullen krijgen. De exacte dosering hangt af van het energieverbruik van de patiënt en diens vermogen om de werkzame stoffen in Nutriflex Omega

plus te metaboliseren. Daarom dient deze individueel te worden aangepast op grond van de leeftijd, het lichaamsgewicht, de klinische toestand en onderliggende aandoeningen.

Vanwege de individuele behoeften van pediatrische patiënten is het mogelijk dat Nutriflex Omega plus de totale behoeften aan energie, voedingsstoffen, elektrolyten en vloeistof niet voldoende dekt. In dergelijke gevallen moeten, zo nodig, extra aminozuren, koolhydraten en/of lipiden, mineralen en/of vloeistoffen worden gegeven.

Bij de berekening van de dosering moet rekening worden gehouden met de hydratiestatus van de pediatrische patiënt.

De grootte van de zak dient dienovereenkomstig te worden gekozen.

Bovendien neemt de dagelijkse behoefte aan vocht, glucose en energie af met de leeftijd. Daarom worden er twee leeftijdsgroepen, van 2 tot 12 jaar en van 12 tot 18 jaar, in aanmerking genomen.

#### Maximale dagelijkse dosis

Volgens de pediatrische richtlijnen hangt de dosis niet alleen af van de leeftijd maar ook van de medische toestand (acute fase, stabiele fase en herstelfase) van de pediatrische patiënt.

Voor Nutriflex Omega plus in de leeftijdsgroep van 2 tot 12 jaar is de glucoseconcentratie de beperkende factor voor de maximale dagelijkse dosis in de acute fase en de magnesiumconcentratie is dat in de stabiele fase en de herstelfase.

Voor patiënten van 12 tot 18 jaar wordt de glucoseconcentratie de beperkende factor in de acute en de stabiele fase, terwijl de magnesiumconcentratie beperkend is in de herstelfase.

De resulterende maximale dagelijkse doses worden in de tabel hieronder gegeven.

	2 tot ≤ 12 jaar			12 – 18 jaar				
	Aanbevolen	Nutriflex Omega plus		Aanbevolen	Nutriflex Omega plus			
		Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	
<b>Maximale dagelijkse dosis [ml/kg/d]</b>		<b>30</b>		<b>31</b>	<b>11,5</b>	<b>24</b>	<b>31</b>	
		overeenkomend met			overeenkomend met			
Vocht [ml/kg/d]	60 - 100	30		31	50 - 70	11,5	24	31
Aminozuren [g/kg/d]	1,0 – 2,0 (2,5)	1,14		1,18	1,0 - 2,0	0,44	0,91	1,18
Glucose [g/kg/d]								
<i>Acute fase</i>	1,4 – 3,6	3,6			0,7 – 1,4	1,38	-	-
<i>Stabiele fase</i>	2,2 – 5,8	-			1,4 – 2,9	-	2,88	-
<i>Herstelfase</i>	4,3 – 8,6	-		3,72	2,9 – 4,3	-	-	3,72
Lipiden [g/kg/d]	≤ 3	1,2		1,24	≤ 3	0,46	0,96	1,24
Energie [kcal/kg/d]								
<i>Acute fase</i>	30 - 45	30,3			20 - 30	11,6	-	-

	2 tot ≤ 12 jaar			12 – 18 jaar				
	Aanbevolen	Nutriflex Omega plus		Aanbevolen	Nutriflex Omega plus			
		Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	
<b>Maximale dagelijkse dosis [ml/kg/d]</b>		<b>30</b>		<b>31</b>		<b>11,5</b>	<b>24</b>	<b>31</b>
		overeenkomend met			overeenkomend met			
<i>Stabiele fase</i>	40 - 60	-		31,3	25 -40	-	24,2	-
<i>Herstelfase</i>	55 - 75	-			30 - 55	-	-	31,3
Natrium [mmol/kg/d]	1 - 3	1,2		1,24	1 - 3	0,46	0,96	1,24
Kalium [mmol/kg/d]	1 - 3	0,84		0,87	1 - 3	0,32	0,67	0,87
Calcium [mmol/kg/d]	0,25 – 0,4	0,096		0,099	0,25 – 0,4	0,037	0,077	0,099
Magnesium [mmol/kg/d]	0,1	0,096		0,099	0,1	0,037	0,077	0,099
Chloride [mmol/kg/d]	2 - 4	1,08		1,12	2 - 4	0,41	0,86	1,12
Fosfaat [mmol/kg/d]	0,2 - 0,7	0,36		0,37	0,2 - 0,7	0,14	0,29	0,37

Acute fase = resuscitatiefase wanneer de patiënt ondersteuning van de vitale organen nodig heeft (sedatie, mechanische ventilatie, vasopressoren, vloeistofresuscitatie); stabiele fase = patiënt is stabiel op deze vitale ondersteuning, of kan er vanaf worden gehaald; herstelfase = patiënt wordt gemobiliseerd.

Voor kinderen is het misschien nodig de voedingstherapie te starten met de helft van de beoogde dosering. De dosering moet stapsgewijs worden verhoogd naar gelang van de individuele metabole capaciteit tot de maximale dosering.

#### Maximale infusiesnelheid

Volgens de pediatrie richtlijnen hangt de maximale infusiesnelheid niet alleen af van de leeftijd maar ook van de medische toestand (acute fase, stabiele fase en herstelfase) van de pediatrie patiënt.

Voor Nutriflex Omega plus is de glucose-infusiesnelheid de beperkende factor voor beide pediatrie leeftijdsgroepen bij alle medische aandoeningen.

De resulterende maximale infusiesnelheden per uur worden in de onderstaande tabel gegeven.

	2 tot ≤ 12 jaar			12 – 18 jaar				
	Aanbevolen	Nutriflex Omega plus		Aanbevolen	Nutriflex Omega plus			
		Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	Acute fase	Stabiele fase	Herstelfase	
<b>Maximale infusiesnelheid [ml/kg/uur]</b>		<b>0,75</b>	<b>1,5</b>	<b>2,0</b>		<b>0,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>
		overeenkomend met			overeenkomend met			
Amino-zuren [g/kg/uur]	≤ 0,1	0,029	0,057	0,076	≤ 0,1	0,019	0,038	0,057
Glucose [g/kg/uur]								
<i>Acute fase</i>	0,09	0,09	-	-	0,03 – 0,06	0,06		-
<i>Stabiele fase</i>	0,09 - 0,18	-	0,18	-	0,06 – 0,12	-	0,12	-
<i>Herstelfase</i>	0,18 - 0,24	-	-	0,24	0,12 – 0,18	-		0,18

Lipiden [g/kg/uur]	≤ 0,15	0,03	0,06	0,08	≤ 0,15	0,02	0,04	0,06
--------------------	--------	------	------	------	--------	------	------	------

#### *Patiënten met een nier-/leverfunctiestoornis*

De doses moeten individueel worden aangepast bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.4).

#### *Duur van behandeling*

De duur van behandeling voor de vermelde indicaties is niet beperkt. Tijdens de toediening van Nutriflex Omega plus moet een adequate hoeveelheid sporenelementen en vitamines worden gegeven.

#### *Duur van infusie van een enkele zak*

De aanbevolen duur van infusie voor een parenterale voedingszak is maximaal 24 uur.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik. Uitsluitend voor centraal veneuze infusie.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of overgevoeligheid voor eieren, vis, pinda's of soja-eiwit
- Aangeboren afwijkingen van het aminozuurmetabolisme
- Ernstige hyperlipidemie gekenmerkt door hypertriglyceridemie ( $\geq 1.000$  mg/dl of 11,4 mmol/l)
- Ernstige coagulopathie
- Hyperglykemie die niet reageert op insulinedoses tot 6 eenheden insuline/uur
- Acidose
- Intrahepatische cholestase
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie bij afwezigheid van niervervangende therapie
- Verergerende hemorragische diatheses
- Acute trombo-embolische voorvallen, vetembolie

Gezien de samenstelling mag Nutriflex Omega plus niet worden toegediend aan pasgeborenen, baby's en peuters jonger dan 2 jaar.

Algemene contra-indicaties voor parenterale voeding zijn onder andere:

- Instabiele bloedsomloop die levensbedreigend is (bijvoorbeeld collaps en shock)
- Acute fasen van hartinfarct en beroerte
- Instabiel metabolisme (bijvoorbeeld ernstig postagressiesyndroom, coma waarvan de oorzaak onbekend is)
- Ontoereikende zuurstoftoevoer naar de cellen
- Verstoorde elektrolyten- en vochtbalans
- Acuut longoedeem
- Gedecompenseerde hartinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij verhoogde osmolariteit in het serum.

Stoornissen in de vocht-, elektrolyten- of zuur-basenbalans dienen voor het begin van de infusie gecorrigeerd te worden.

Te snelle infusie kan leiden tot vochtoverbelasting met pathologische serumconcentraties van elektrolyten, hyperhydratie en longoedeem.

Bij elk teken of symptoom van een anafylactische reactie (zoals koorts, beven, uitslag of dyspneu) moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet.

De serumconcentratie van triglyceriden moet worden bewaakt bij infusie van Nutriflex Omega plus.

Afhankelijk van de metabole toestand van de patiënt kan incidenteel hypertriglyceridemie voorkomen. Indien de plasmaconcentratie van triglyceriden meer dan 4,6 mmol/l (400 mg/dl) bedraagt tijdens de toediening van lipiden, wordt aanbevolen de infusiesnelheid te verlagen. De infusie moet worden onderbroken indien de plasmaconcentratie van triglyceriden meer dan 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl) bedraagt, aangezien deze waarden in verband zijn gebracht met acute pancreatitis.

#### Patiënten met een verstoord lipidenmetabolisme

Nutriflex Omega plus moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een verstoord lipidenmetabolisme met verhoogde serumwaarden van triglyceriden, bijvoorbeeld nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, pancreatitis, leverfunctiestoornis, hypothyreoïdie (met hypertriglyceridemie), sepsis en metabool syndroom. Indien Nutriflex Omega plus wordt toegediend aan patiënten met deze aandoeningen, moeten de serumwaarden van triglyceriden vaker worden gecontroleerd om zeker te zijn van de eliminatie van triglyceriden en van stabiele triglyceridenwaarden lager dan 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl).

Bij gecombineerde hyperlipidemieën en bij metabool syndroom reageren triglyceridenwaarden op glucose, lipiden en overvoeding. De dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast. Andere lipiden- en glucosebronnen en geneesmiddelen die invloed hebben op hun metabolisme moeten worden geëvalueerd en gecontroleerd.

De aanwezigheid van hypertriglyceridemie 12 uur na toediening van lipiden duidt ook op een verstoring van het lipidenmetabolisme.

Zoals alle oplossingen die koolhydraten bevatten, kan de toediening van Nutriflex Omega plus leiden tot hyperglykemie. De bloedglucosespiegel dient te worden gecontroleerd. In geval van hyperglykemie moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet insuline worden toegediend. Indien de patiënt tegelijkertijd andere intraveneuze glucoseoplossingen krijgt, dient rekening te worden gehouden met de hoeveelheid extra toegediende glucose.

Een onderbreking van de toediening van de emulsie kan aangewezen zijn indien de bloedglucosespiegel tijdens de toediening stijgt tot boven 14 mmol/l (250 mg/dl).

Het opnieuw voeden van ondervoede patiënten of het aanvullen van tekorten bij patiënten met depletie kan leiden tot hypokaliëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie. Elektrolyten in serum moeten verplicht nauwlettend worden gemonitord. Een adequate elektrolytensuppletie, afhankelijk van de afwijkingen van de normale waarden is noodzakelijk.

Controles van de elektrolytenconcentraties in het serum, de vochtbalans en de zuur-basenbalans zijn noodzakelijk. Ook de bloedcelantallen, stollingsstatus en lever- en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden.

Substitutie van elektrolyten, vitamines en sporenelementen kan desgewenst noodzakelijk zijn. Aangezien Nutriflex Omega plus zink, magnesium, calcium en fosfaat bevat, is voorzichtigheid geboden wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met oplossingen die deze stoffen bevatten.

Nutriflex Omega plus is een preparaat met een complexe samenstelling. Daarom wordt ten stelligste afgeraden andere oplossingen toe te voegen (zolang de verenigbaarheid niet is bewezen; zie rubriek 6.2).

Nutriflex Omega plus mag niet gelijktijdig met bloed in dezelfde infusielijn worden toegediend vanwege het risico van pseudoagglutinatie (zie ook rubriek 4.5).

Zoals met alle intraveneuze oplossingen, vooral voor parenterale voeding, zijn strenge aseptische voorzorgsmaatregelen noodzakelijk voor de infusie van Nutriflex Omega plus.

#### Pediatrische patiënten

Er is nog geen klinische ervaring met het gebruik van Nutriflex Omega plus bij kinderen en adolescenten.

#### Oudere patiënten

In principe kan bij oudere patiënten dezelfde dosering als bij volwassenen worden gebruikt. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bijkomende aandoeningen, zoals hart- of nierinsufficiëntie, aandoeningen die op latere leeftijd vaker voorkomen.

#### Patiënten met diabetes mellitus, hart- of nierfunctiestoornis

Zoals alle infusieoplossingen met een groot volume, moet Nutriflex Omega plus met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een hart- of nierfunctiestoornis.

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik ervan bij patiënten met diabetes mellitus of nierfalen.

Dit geneesmiddel bevat 0,931 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,047% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product voor een volwassene van 70 kg komt overeen met 130% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium.

Nutriflex Omega plus wordt beschouwd als product met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden voor personen die een zoutarm dieet volgen.

#### **Interferentie met laboratoriumtests**

Het vetgehalte kan invloed hebben op bepaalde laboratoriummetingen (bijvoorbeeld bilirubine, lactaatdehydrogenase, zuurstofsaturatie) indien er bloed wordt afgenomen voordat het vet voldoende uit de bloedbaan geklaard is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Sommige geneesmiddelen, zoals insuline, kunnen invloed hebben op het lichaamseigen lipasesysteem. Het klinische belang van dit soort interactie lijkt echter slechts beperkt te zijn.

Bij toediening van klinische doses heparine wordt een tijdelijke afgifte van lipoproteïnelyase in de bloedsomloop veroorzaakt. Dit kan aanvankelijk leiden tot een toename van de lipolyse in het plasma, gevolgd door een tijdelijke afname van de triglyceridenklaring.



Sojaolie bevat van nature vitamine K<sub>1</sub>. Dit kan invloed hebben op het therapeutische effect van coumarinederivaten, hetgeen nauwlettend moet worden gemonitord bij patiënten die met dergelijke geneesmiddelen worden behandeld.

Oplossingen die kalium bevatten, zoals Nutriflex Omega plus, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de kaliumconcentratie in het serum verhogen, zoals kaliumsparende diuretica (triamteren, amiloride, spironolacton), ACE-remmers (bijvoorbeeld captopril, enalapril), angiotensine II-receptorantagonisten (bijvoorbeeld losartan, valsartan), ciclosporine en tacrolimus.

Corticosteroiden en ACTH worden in verband gebracht met natrium- en vochtretentie.

Nutriflex Omega plus mag niet gelijktijdig met bloed in dezelfde infusielijn worden toegediend vanwege het risico van pseudoagglutinatie (zie ook rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Nutriflex Omega plus bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Parenterale voeding kan noodzakelijk zijn tijdens de zwangerschap. Nutriflex Omega plus mag alleen aan zwangere vrouwen worden gegeven na zorgvuldige overweging.

##### *Borstvoeding*

Bestanddelen/metabolieten van Nutriflex Omega plus worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Desalniettemin wordt borstvoeding niet aanbevolen voor moeders die parenterale voeding krijgen.

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Nutriflex Omega plus.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bij een juist gebruik wat betreft controle van de dosering en inachtneming van de veiligheidsbeperkingen en -instructies, kunnen er toch nog bijwerkingen optreden. De volgende lijst omvat een aantal systemische reacties die gepaard kunnen gaan met het gebruik van Nutriflex Omega plus.

Bijwerkingen worden als volgt gerangschikt naar hun frequentie:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Onbekend	(op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)

### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Zelden: Hypercoagulatie  
Onbekend: Leukopenie, trombocytopenie

### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Zelden: Allergische reacties (bijvoorbeeld anafylactische reacties, huidrupties, larynxoedeem, oedeem in de mond en gezichtsoedeem)

### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Soms: Verlies van eetlust  
Zeer zelden: Hyperlipidemie, hyperglykemie, metabole acidose  
De frequentie van deze bijwerkingen is afhankelijk van de dosis en kan hoger zijn in geval van absolute of relatieve overdosering van lipiden.

### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Zelden: Hoofdpijn, sufheid

### ***Bloedvataandoeningen***

Zelden: Hypertensie of hypotensie, blozen

### ***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Zelden: Dyspneu, cyanose

### ***Maagdarmstelselaandoeningen***

Soms: Misselijkheid, braken

### ***Lever- en galaandoeningen***

Onbekend: Cholestase

### ***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Zelden: Erytheem, zweten

### ***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Zelden: Pijn in de rug, botten, borstkas en lumbale regio

### ***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Zelden: Verhoogde lichaamstemperatuur, het koud hebben, koude rillingen  
Zeer zelden: Vetoverbelastingssyndroom (zie details hieronder)

Indien bijwerkingen optreden, moet de infusie worden stopgezet.

Indien de triglyceridenwaarde tijdens de infusie stijgt tot boven 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl), moet de infusie worden stopgezet. Bij waarden boven 4,6 mmol/l (400 mg/dl) kan de infusie worden voortgezet met een lagere dosering (zie rubriek 4.4).

Indien de infusie opnieuw wordt gestart, moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt, vooral in het begin, en dienen met korte tussenpozen bepalingen van de triglyceridenwaarde in het serum plaats te vinden.

## **Informatie over specifieke bijwerkingen**

Misselijkheid, braken en gebrek aan eetlust zijn symptomen die vaak verband houden met aandoeningen waarbij parenterale voeding aangewezen is en die tegelijkertijd in verband kunnen worden gebracht met de parenterale voeding zelf.

### Vetoverbelastingssyndroom

Een verminderd vermogen om triglyceriden te elimineren, kan tot het “vetoverbelastingssyndroom” leiden, wat door overdosering kan worden veroorzaakt. Mogelijke signalen van metabole overbelasting dienen in de gaten gehouden te worden. De oorzaak kan genetisch zijn (individueel bepaald metabolisme) of het vetmetabolisme kan aangetast zijn door een bestaande of eerder doorgemaakte ziekte. Dit syndroom kan ook optreden tijdens ernstige hypertriglyceridemie, zelfs bij de aanbevolen infusiesnelheid, en in samenhang met een plotselinge verandering in de klinische toestand van de patiënt, zoals een afname van de nierfunctie of een infectie. Het vetoverbelastingssyndroom wordt gekenmerkt door hyperlipidemie, koorts, vetinfiltratie, hepatomegalie met of zonder icterus, splenomegalie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, bloedstollingsstoornissen, hemolyse en reticulocytose, afwijkende leverfunctietestwaarden en coma. Gewoonlijk zijn de symptomen omkeerbaar als de infusie met de vetemulsie wordt stopgezet.

Indien zich verschijnselen van een vetoverbelastingssyndroom voordoen, dient de infusie van Nutriflex Omega plus onmiddellijk gestaakt te worden.

### 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

- *in Nederland*: het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

- *in België*: het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-Mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen van overdosering van vocht en elektrolyten*

Hyperhydratie, verstoorde elektrolytenhuishouding en longoedeem.

### *Symptomen van overdosering van aminozuren*

Renale aminozuurverliezen met als gevolg verstoring van de aminozuurbalans, misselijkheid, braken en rillingen.

### *Symptomen van overdosering van glucose*

Hyperglykemie, glucosurie, dehydratie, hyperosmolaliteit, hyperglykemisch-hyperosmolair coma.

### *Symptomen van overdosering van lipiden*

Zie rubriek 4.8.

### *Behandeling*

Bij overdosering is onmiddellijke stopzetting van de infusie aangewezen. Verdere therapeutische maatregelen hangen af van de specifieke symptomen en de hevigheid ervan. Wanneer de infusie wordt hervat nadat de symptomen zijn afgenomen, wordt aanbevolen om de infusiesnelheid geleidelijk op te voeren onder regelmatige controle.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oplossingen voor parenterale voeding, combinatiepreparaten, ATC-code: B 05BA10

#### Werkingsmechanisme

Parenterale voeding moet het lichaam voorzien van alle voedingsstoffen en energie die nodig zijn voor de groei en het herstel van de weefsels, alsook voor de instandhouding van alle lichaamsfuncties.

Aminozuren zijn met name belangrijk, aangezien sommige aminozuren de belangrijkste bouwstenen voor de eiwitsynthese zijn. Een gelijktijdige energievoorziening (in de vorm van koolhydraten/lipiden) is noodzakelijk om de aminozuren te behouden voor de weefselregeneratie en het anabolisme, en om te voorkomen dat ze worden gebruikt als energiebron.

Glucose wordt universeel in het organisme gemetaboliseerd. Sommige weefsels en organen, zoals het centraal zenuwstelsel, het beenmerg, de erythrocyten, het tubulaire epitheel, halen hun benodigde energie uitsluitend uit glucose. Daarnaast fungeert glucose als een structurele bouwsteen voor verschillende celstoffen.

Vanwege hun hoge energiedichtheid zijn lipiden een efficiënte vorm van energietoevoer. Langketenige triglyceriden voorzien het organisme van essentiële vetzuren voor de synthese van celonderdelen. Hiertoe bevat de vetemulsie middenketenige en langketenige triglyceriden (afkomstig van sojaolie en visolie).

De langketenige triglyceridenfractie bevat omega-6- en omega-3-triglyceriden voor de toevoer van poly-onverzadigde vetzuren. Ze zijn voornamelijk bedoeld voor de preventie en behandeling van deficiëntie van essentiële vetzuren, maar ook als energiebron. Nutriflex Omega plus bevat essentiële omega-6-vetzuren, voornamelijk in de vorm van linolzuur, en omega-3-vetzuren in de vorm van alfa-linoleenzuur, eicosapentaëenzuur en docosahexaëenzuur. De verhouding van omega-6-/omega-3-vetzuren in Nutriflex Omega plus is ongeveer 2,5:1.

In vergelijking met langketenige triglyceriden worden middenketenige triglyceriden sneller gehydrolyseerd, geëlimineerd uit de bloedsomloop en volledig geoxideerd. Ze vormen een geprefereerd energiesubstraat, met name wanneer de degradatie en/of het gebruik van langketenige triglyceriden verstoord zijn, bijvoorbeeld in geval van lipoproteïne lipase-deficiëntie en/of een deficiëntie van lipoproteïne lipasecofactoren.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Nutriflex Omega plus wordt toegediend via intraveneuze infusie. Dat betekent dat alle substraten direct beschikbaar zijn voor het metabolisme.

#### Distributie

De dosis, infusiesnelheid, metabole situatie en individuele factoren van de patiënt (graad van vasten) zijn van doorslaggevend belang voor de maximale triglyceridenconcentraties die worden bereikt. Wanneer het wordt

gebruikt volgens de instructies, met inachtneming van de doseringsrichtlijnen stijgen de triglyceridenconcentraties, over het algemeen, niet boven 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Middenketenige vetzuren hebben een geringe affiniteit met albumine. Uit dierproeven waarin zuivere middenketenige triglyceridenemulsies werden toegediend, is gebleken dat middenketenige vetzuren de bloed-hersenbarrière kunnen passeren bij overdosering. Er werden geen nadelige effecten waargenomen met een emulsie die een mengsel oplevert van middenketenige triglyceriden en langketenige triglyceriden, aangezien langketenige triglyceriden een remmend effect hebben op hydrolyse van middenketenige triglyceriden. Daarom kunnen toxische effecten op de hersenen na de toediening van Nutriflex Omega plus worden uitgesloten.

Aminozuren komen in verschillende eiwitten in verschillende organen van het lichaam voor. Daarnaast komt elk aminozuur voor als vrij aminozuur in het bloed en en binnen in de cellen.

Aangezien glucose oplosbaar is in water, wordt het via het bloed over het hele lichaam verspreid. Eerst wordt de glucoseoplossing verspreid in de intravasculaire ruimte en daarna wordt het opgenomen in de intracellulaire ruimte.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het transport van de bestanddelen door de placentabarrière.

### Biotransformatie

De aminozuren die niet worden ingezet voor de eiwitsynthese, worden als volgt gemetaboliseerd. De aminogroep wordt door middel van transaminering afgesplitst van de koolstofketen. De resterende koolstofketen wordt vervolgens ofwel direct geoxideerd tot CO<sub>2</sub> ofwel als substraat voor de gluconeogenese in de lever gebruikt. De aminogroep wordt in de lever gemetaboliseerd tot ureum.

Glucose wordt gemetaboliseerd tot CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O via de bekende metabole routes. Een deel van de glucose wordt gebruikt voor de synthese van lipiden.

Na infusie worden triglyceriden gehydrolyseerd tot glycerol en vetzuren. Beide worden opgenomen in fysiologische routes voor energieproductie, synthese van biologisch actieve moleculen, gluconeogenese en hersynthese van lipiden.

In detail vervangen langketenige omega-3-poly-onverzadigde vetzuren arachidonzuur als een substraat voor eicosanoïden in celmembranen en verminderen de vorming van inflammatoire eicosanoïden en cytokines in het lichaam. Dit kan nuttig zijn bij patiënten die het risico lopen op het ontwikkelen van een hyperinflammatoire toestand en sepsis.

### Eliminatie

Er worden slechts kleine hoeveelheden aminozuren in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine.

Een teveel aan glucose wordt alleen in urine uitgescheiden als de renale drempel voor glucose wordt bereikt.

Zowel de triglyceriden van sojaolie als de middenketenige triglyceriden worden volledig gemetaboliseerd tot CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O. Kleine hoeveelheden lipiden gaan alleen verloren tijdens het afstoten van cellen van de huid en andere epitheliale membranen. Uitscheiding via de nieren vindt hoegenaamd niet plaats.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met Nutriflex Omega plus.

Er zijn geen toxische effecten te verwachten van mengsels van voedingsstoffen die in de aanbevolen dosering als substitutietherapie worden toegediend.

#### Reproductietoxiciteit

Fyto-oestrogenen zoals  $\beta$ -sitosterol kunnen worden gevonden in diverse plantaardige oliën, met name sojaolie. Een verstoring van de vruchtbaarheid werd waargenomen bij ratten en konijnen na subcutane en intravaginale toediening van  $\beta$ -sitosterol. Na toediening van zuiver  $\beta$ -sitosterol werd een afname van het gewicht van de testes en een verlaging van de spermaconcentratie bij mannetjesratten en een verlaagd percentage drachtige vrouwtjeskonijnen vastgesteld. Maar volgens de huidige kennis lijken de effecten die bij dieren werden waargenomen niet relevant te zijn voor klinisch gebruik.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (voor aanpassing van de pH)

Glycerol

Eifosfolipiden voor injectie

Natriumoleaat

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

All-*rac*-alfa-tocoferol

Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen waarvan de verenigbaarheid niet is vastgelegd. Zie rubriek 6.6.

Nutriflex Omega plus mag niet tegelijkertijd met bloed worden gegeven; zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5.

### 6.3 Houdbaarheid

*Ongeopend*

2 jaar

*Na verwijdering van de beschermende buitenverpakking en na het mengen van de inhoud van de zak*

De chemische en fysisch-chemische stabiliteit bij gebruik van het mengsel van aminozuren, glucose en vet werd aangetoond gedurende 7 dagen bij 2-8 °C en nog eens 2 dagen bij 25 °C.

*Na het mengen met verenigbare additieven*

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na het mengen met additieven worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk na het mengen met additieven wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaarduur en -condities vóór gebruik.

Na opening (spiken van de infusiepoort)

De emulsie moet onmiddellijk na opening van de zak worden gebruikt.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

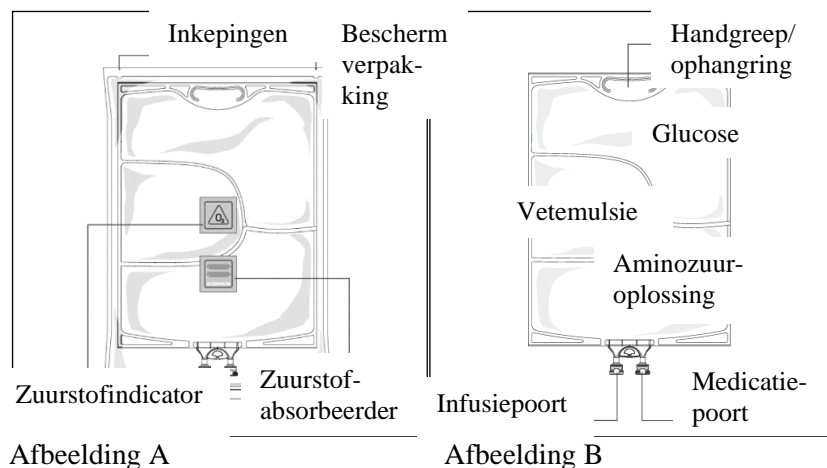
Niet in de vriezer bewaren. Indien de zak per ongeluk werd ingevroren, moet hij worden weggegooid.

De zak in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nutriflex Omega plus wordt geleverd in flexibele zakken, bestaande uit meerdere compartimenten, van meerlagig folie. De twee poorten onderaan zijn vervaardigd van polypropyleen en styreenethyleen-butyleenstyreen. De binnenste laag die in aanraking komt met de oplossing bestaat uit polypropyleen. De zakken met meerdere compartimenten bevatten:

- 1.250 ml (500 ml aminozuuroplossing + 250 ml vetemulsie + 500 ml glucoseoplossing)
- 1.875 ml (750 ml aminozuuroplossing + 375 ml vetemulsie + 750 ml glucoseoplossing)
- 2.500 ml (1.000 ml aminozuuroplossing + 500 ml vetemulsie + 1.000 ml glucoseoplossing).



Afbeelding A: De zak met meerdere compartimenten is verpakt in een beschermende buitenverpakking. Een zuurstofabsorbeerder en een zuurstofindicator zijn tussen de zak en de beschermende buitenverpakking aangebracht; het sachet met de zuurstofabsorbeerder is vervaardigd van inert materiaal en bevat ijzerhydroxide.

Afbeelding B: Het bovenste compartiment bevat een glucoseoplossing, het middelste compartiment een vetemulsie en het onderste compartiment een aminozuuroplossing.

Het bovenste compartiment en het middelste compartiment kunnen verbonden worden met het onderste compartiment door de naden ertussen te openen (naden lostrekken).

Dankzij het ontwerp van de zak kunnen de aminozuren, glucose, lipiden en elektrolyten in één compartiment worden gemengd. Door de lostrekbare naden te openen, gebeurt het mengen steriel en wordt een emulsie gevormd.

De verschillende verpakkingsgrootten worden geleverd in dozen met vijf zakken.

Verpakkingsgrootten: 5 x 1.250 ml, 5 x 1.875 ml en 5 x 2.500 ml.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Producten met parenterale voeding moeten vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op beschadiging, verkleuring en instabiliteit van de emulsie.

Gebruik geen zakken die beschadigd zijn. De beschermende buitenverpakking, de primaire zak en de lostrekbare naden tussen de compartimenten moeten intact zijn. Alleen gebruiken indien de aminozuur- en glucoseoplossingen helder en kleurloos tot strogeel zijn en de lipidenemulsie homogeen is en er melkachtig wit uitziet. Niet gebruiken indien de oplossingen vreemde deeltjes bevatten.

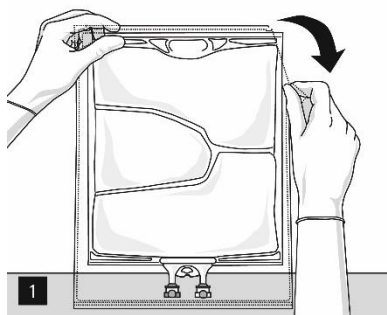
Na het mengen van de drie compartimenten de emulsie niet gebruiken, indien de emulsie verkleuring of tekenen van fasescheiding vertoont (oliedruppels, olielaag). Stop de infusie onmiddellijk in geval van verkleuring van de emulsie of tekenen van fasescheiding.

Controleer de kleur van de zuurstofindicator vóór opening van de beschermende buitenverpakking (zie afbeelding A). Niet gebruiken indien de zuurstofindicator roze is geworden. Alleen gebruiken indien de zuurstofindicator geel is.

### Klaarmaken van de gemengde emulsie

Aseptische hanteringsnormen moeten strikt worden nageleefd.

Openen: Scheur de beschermende buitenverpakking los, te beginnen vanaf de inkepingen (afbeelding 1). Neem de zak uit zijn beschermende buitenverpakking. Gooi de beschermende buitenverpakking, zuurstofindicator en zuurstofabsorbeerder weg.

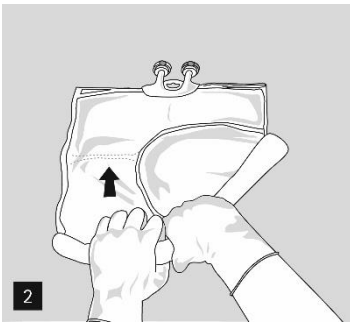


Inspecteer de primaire zak visueel op lekken. Zakken die lekken, moeten worden weggegooid omdat de steriliteit niet kan worden gegarandeerd.

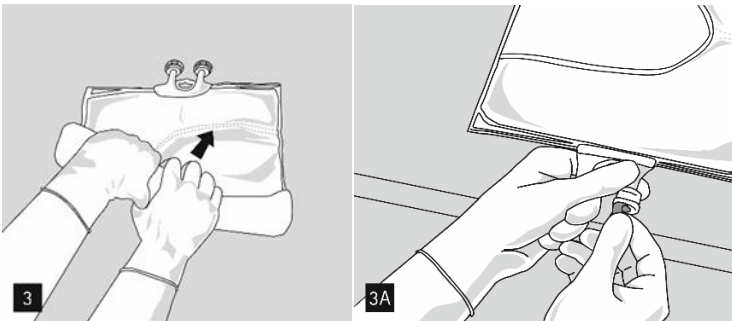
### *Mengen van de inhoud van de zak en toevoeging van additieven*

Om de compartimenten te openen en vervolgens te mengen, moet de zak met beide handen worden opgerold; begin eerst met het openen van de lostrekbare naad die het bovenste compartiment (glucose) scheidt van het onderste compartiment (aminozuren) (afbeelding 2).

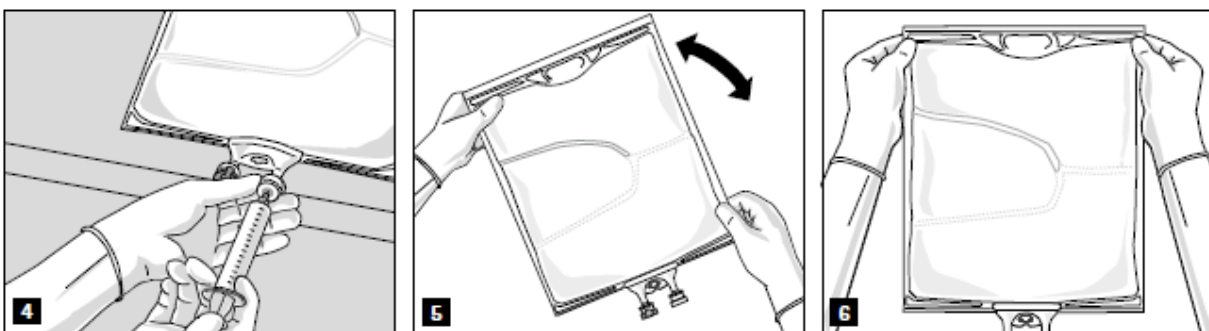




Blijf vervolgens druk uitoefenen zodat de lostrekbare naad die het middelste compartiment (lipiden) scheidt van het onderste compartiment opengaat (afbeelding 3).



Nadat de inhoud van alle compartimenten gemengd is en na het verwijderen van de aluminium verzegeling (afbeelding 3A), kunnen verenigbare additieven via de medicatiepoort (afbeelding 4) worden toegevoegd. Meng de inhoud zorgvuldig (afbeelding 5) en inspecteer het mengsel visueel (afbeelding 6). Het mengsel is een melkachtig witte, homogene olie-in-water emulsie. Er mogen geen tekenen van fasescheiding van de emulsie te zien zijn.



Nutriflex Omega plus mag gemengd worden met de volgende additieven tot de hieronder vermelde bovenste concentratiegrenzen of maximale hoeveelheid additieven na suppletie. De resulterende mengsels zijn stabiel gedurende 7 dagen bij +2 °C tot +8 °C plus 2 dagen bij 25 °C.

- Elektrolyten: houd rekening met de elektrolyten die al aanwezig zijn in de zak; stabiliteit is aangetoond tot een totale hoeveelheid van 200 mmol/l natrium + kalium (som), 9,6 mmol/l magnesium en 6,4 mmol/l calcium in het ternaire mengsel.

- Fosfaat: stabiliteit is aangetoond tot een maximale concentratie van 20 mmol/l voor anorganisch fosfaat.
- Alanyl-glutamine tot 24 g/l.
- Sporenelementen en vitamines: stabiliteit is aangetoond met in de handel verkrijgbare multisporenelementen en multivitaminen (bijvoorbeeld Tracutil, Cernevit) tot de standaarddosering die wordt aanbevolen door de respectieve fabrikant van het micronutriënt.

Gedetailleerde informatie over de hierboven vermelde additieven en de betreffende houdbaarheid van zulke mengsels kunnen op verzoek worden verstrekt door de fabrikant.

### Klaarmaken voor infusie

De emulsie moet altijd vóór infusie op kamertemperatuur worden gebracht.

Verwijder het aluminiumfolie van de infusiepoort (afbeelding 7) en sluit de infusielijn aan (afbeelding 8). Gebruik een infusielijn zonder ontluichtingsventiel of sluit de luchttoevoeropening wanneer een lijn met ontluichtingsventiel wordt gebruikt. Hang de zak op aan een infuusstandaard (afbeelding 9) en voer de infusie uit met de standaardtechniek.



Uitsluitend voor eenmalig gebruik. De zak en ongebruikte resten moeten na gebruik worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

Indien filters worden gebruikt, moeten ze lipiden kunnen doorlaten (poriegrootte  $\geq 1,2 \mu\text{m}$ ).

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

B. Braun Melsungen AG  
 Carl-Braun-Straße 1  
 34212 Melsungen  
 Duitsland

*Postadres*

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Duitsland

Tel.: +49-5661-71-0  
Fax: +49-5661-71-4567

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

*In Nederland:* RVG 116448

*In België:*

- 1250 ml: BE502613
- 1875 ml: BE502622
- 2500 ml: BE502631

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- *in Nederland:* 27 juli 2017

Datum van laatste verlenging van de vergunning:

- *in Nederland:* 13 juni 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

*In Nederland:*

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 en 6.6: 19 januari 2024

*In België:*

Datum van goedkeuring: 01/2024