

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naloxon HCl Accord 0,4 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing in de voorgevulde spuit bevat 0,4 mg naloxonhydrochloride (als dihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze oplossing, praktisch vrij van deeltjes met een pH van 3,1 tot 4,5 en een osmolaliteit van 250 tot 350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Volledig of gedeeltelijk herstel van depressies van het CZS en met name van ademhalingsdepressies, die door natuurlijke of synthetische opiaten worden veroorzaakt.
- Diagnose van mogelijke acute overdosering of vergiftiging met opiaten.
- Volledig of gedeeltelijk herstel van ademhalings- en CZS-depressie bij neonaten, van wie de moeders opiaten hebben gekregen.

Naloxon HCl Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen die meer dan 4 kg wegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Het geneesmiddel kan als intraveneuze (i.v.) of intramusculaire (i.m.) injectie of als intraveneuze infusie worden toegediend.

Naloxon HCl Accord mag alleen worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Zie de rubrieken 6.2 en 6.6 voor informatie omtrent gevallen van onverenigbaarheid en instructies voor het verdunnen van het geneesmiddel vóór de toediening. Naloxon HCl Accord dient alleen i.m. te worden toegediend indien een i.v. toediening niet mogelijk is.

Het snelste effect wordt verkregen bij i.v. toediening. Deze wijze van toediening wordt daarom aangeraden bij acute gevallen.

Bij i.m. toediening van Naloxon HCl Accord dient men er rekening mee te houden dat de aanvang van de werking trager is dan na een i.v. injectie; echter, vergeleken met i.v. toediening is de werkingsduur bij i.m. toediening langer. De werkingsduur hangt dus af van de dosis en de wijze van toediening en kan tussen 45 minuten en 4 uur bedragen.

Bovendien dient er rekening mee te worden gehouden dat de vereiste doseringen bij i.m. toediening in het algemeen hoger zijn dan bij i.v. injectie en dat de dosering op de individuele patiënt moet worden afgestemd.

Aangezien de werkingsduur van sommige opiaten (bijv. dextropropoxyfeen, dihydrocodeïne, methadon) langer kan zijn dan die van naloxonhydrochloride, dient de patiënt continu onder controle te blijven zodat er indien nodig herhaalde doses gegeven kunnen worden.

Volledig of gedeeltelijk herstel van depressies van het CZS en met name van ademhalingsdepressies, die door natuurlijke of synthetische opiaten worden veroorzaakt:

Volwassenen:

De dosering moet individueel voor elke patiënt worden bepaald om een optimale ademhalingsfunctie te bereiken waarbij toereikende analgesie behouden blijft. Een i.v. injectie van 0,1 tot 0,2 mg naloxonhydrochloride (ongeveer 1,5-3 microgram/kg) is gewoonlijk voldoende. Zo nodig kunnen aanvullende i.v. injecties van 0,1 mg worden toegediend met intervallen van 2 minuten totdat weer een voldoende ademhalingsfunctie en bewustzijn worden verkregen. Een additionele injectie kan binnen 1 à 2 uur wederom nodig zijn, afhankelijk van de werkzame stof waarvoor de antagonist wordt toegediend (kortstondig effect of vertraagde afgifte), de toegediende hoeveelheid en het moment en de wijze van toedienen. Naloxon HCl Accord kan alternatief ook als i.v. infusie worden toegediend.

Infusie:

De werkingsduur van bepaalde opiaten is langer dan die van een i.v. naloxonhydrochloride bolus. Daarom moet in situaties, waarbij men weet dat de depressie door dergelijke stoffen geïnduceerd werd of wanneer er reden is om dat aan te nemen, naloxonhydrochloride als een continue infusie toegediend worden. De infusiesnelheid wordt voor elke patiënt individueel aangepast, al naargelang de reactie van de patiënt op de i.v. bolusinjectie en de reactie van de patiënt op de i.v. infusie. Toediening door middel van een continue i.v. infusie dient zorgvuldig overwogen te worden en ondersteuning van de ademhaling dient, indien noodzakelijk, toegepast te worden.

Pediatrische patiënten:

De aanvangsdosis is 0,01-0,02 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v. en wordt om de 2 à 3 minuten herhaald totdat bevredigende ademhalingsfunctie en bewustzijn verkregen worden. Additionele doses kunnen nodig zijn met intervallen van 1 tot 2 uur al naargelang de respons van de patiënt en de dosis en werkingsduur van het toegediende opiaat.

Naloxon HCl Accord in een voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt voor de behandeling van baby's met een gewicht van minder dan 4 kg.

Diagnose en behandeling van mogelijke acute overdosering of vergiftiging met opiaten

Volwassenen:

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,4-2 mg naloxonhydrochloride, intraveneus toegediend. Als de gewenste verbetering van de ademhalingsfunctie niet onmiddellijk na de i.v. toediening worden verkregen, kunnen de injecties met intervallen van 2-3 minuten worden herhaald. Mocht i.v. toediening niet mogelijk zijn, dan kan Naloxon HCl Accord ook intramusculair worden toegediend (beginndosis doorgaans 0,4-2 mg). Indien 10 mg naloxonhydrochloride geen significante verbetering oplevert, wijst dit erop dat de depressie geheel of gedeeltelijk door andere pathologische omstandigheden of door andere werkzame stoffen dan opiaten wordt veroorzaakt.

Pediatrische patiënten

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v. Wanneer het gewenste klinische effect niet bereikt wordt, kan een aanvullende injectie van 0,1 mg/kg worden toegediend. Bij sommige patiënten kan een i.v. infusie noodzakelijk zijn. Indien een i.v. toediening niet mogelijk is, kan Naloxon HCl Accord ook verdeeld over meerdere doses i.m. worden toegediend (aanvangsdosis 0,01 mg/kg).

Naloxon HCl Accord in een voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt voor de behandeling van baby's met een gewicht van minder dan 4 kg.

Herstel van ademhalings- en CZS-depressie bij neonaten van wie de moeders opiaten hebben gekregen
De gebruikelijke dosis is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v. Indien met deze dosis geen bevredigende ademhalingsfunctie wordt verkregen, kan de injectie om de 2 à 3 minuten worden herhaald. Wanneer een i.v. toediening niet mogelijk is, kan Naloxon HCl Accord ook i.m. worden geïnjecteerd (aanvangsdosis 0,01 mg/kg).

Ouderen:

Bij oudere patiënten van wie bekend is dat zij een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte hebben of die potentieel cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken, dient Naloxon HCl Accord met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien er ernstige cardiovasculaire bijwerkingen zoals ventriculaire tachycardie en fibrillatie opgetreden zijn bij postoperatieve patiënten na toediening van naloxonhydrochloride.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naloxon HCl Accord moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten die een zeer hoge dosis opiaten hebben gekregen of die fysiek afhankelijk zijn van opiaten. Bij dergelijke patiënten kan een te snelle omkering van het opioïde effect een acuut ontwenningssyndroom veroorzaken. Hypertensie, hartritmestoornissen, pulmonaal oedeem en hartstilstand zijn beschreven. Dit is ook van toepassing op pasgeboren kinderen van zulke patiënten.

Patiënten die voldoende gereageerd hebben op een behandeling met naloxonhydrochloride moeten nauwlettend gemonitord worden. De werkingsduur van opiaten kan langer zijn dan die van naloxonhydrochloride en aanvullende injecties kunnen nodig zijn.

Naloxonhydrochloride is niet effectief bij depressies van het CZS die door andere agentia dan opiaten worden veroorzaakt. De opheffing van een door buprenorfine geïnduceerde ademhalingsdepressie kan onvolledig zijn. Bij een niet volledige reactie dient er additioneel kunstmatige ademhaling te worden toegepast.

Na gebruik van opioïden tijdens een operatieve ingreep moeten te hoge doses naloxonhydrochloride worden vermeden, omdat dit tot nervositeit, verhoogde bloeddruk en een volledige opheffing van de analgesie kan leiden. Een te snelle opheffing van de effecten van opiaten kan misselijkheid, braken, zweten of tachycardie tot gevolg hebben.

Van naloxonhydrochloride werd gemeld dat het hypotensie, hypertensie, ventriculaire tachycardie, fibrillatie en longoedeem induceert. Deze bijwerkingen werden postoperatief vaker waargenomen bij patiënten met cardiovasculaire ziekten of patiënten die geneesmiddelen met gelijksoortige cardiovasculaire bijwerkingen hebben gebruikt. Hoewel geen direct oorzakelijk verband werd aangetoond dient men de nodige voorzichtigheid in acht nemen bij het toedienen van Naloxon HCl Accord aan patiënten met hartziekten of aan patiënten die cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken die ventriculaire tachycardie, fibrillatie en hartstilstand kunnen veroorzaken (bijv. cocaïne, methamfetamine, cyclische antidepressiva, calciumantagonisten, bètablokkers, digoxine). Zie rubriek 4.8.

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 1 ml (0,4 mg) en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van naloxonhydrochloride berust op de interactie met opiaten en opioïde agonisten. Wanneer het wordt toegediend aan patiënten die afhankelijk zijn van opiaten, kan toedienen van naloxonhydrochloride uitgesproken ontwenningssymptomen veroorzaken. Hypertensie, hartritmestoornissen, pulmonaal oedeem en hartstilstand zijn beschreven.

Met een standaard dosis naloxonhydrochloride is er geen interactie met barbituraten en tranquillizers.

Gegevens over de interactie met alcohol zijn niet eensluidend. Bij patiënten met multi-intoxicatie ten gevolge van opiaten en sedativa of alcohol, kan men na toedienen van naloxonhydrochloride eventueel een minder snel resultaat waarnemen, afhankelijk van de oorzaak van de intoxicatie.

Wanneer men naloxonhydrochloride toedient aan patiënten die als analgeticum buprenorfine hebben gekregen, kan volledige analgesie worden hersteld. Men vermoedt dat dit effect het resultaat is van de boogvormige dosis-respons curve van buprenorfine met verminderde analgesie in het geval van hoge doses. De opheffing van een ademhalingsdepressie veroorzaakt door buprenorfine is echter beperkt.

Ernstige hypertensie werd gemeld bij toedienen van naloxonhydrochloride in geval van coma ten gevolge van een overdosis clonidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van naloxonhydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke gevaar voor mensen is niet bekend. Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er sprake is van absolute noodzaak. Naloxonhydrochloride kan ontwenningssymptomen veroorzaken bij pasgeboren kinderen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of naloxonhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden en het is niet vastgesteld of naloxonhydrochloride van invloed is op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Borstvoeding geven dient derhalve gedurende 24 uur na de behandeling te worden vermeden.

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

Patiënten die zijn behandeld met naloxonhydrochloride om de werking van opiaten op te heffen dienen erop te worden geattendeerd dat zij na de behandeling gedurende minstens 24 uur niet aan het wegverkeer mogen deelnemen, geen machines mogen bedienen noch zich met andere activiteiten mogen bezighouden die fysiek of mentaal belastend zijn, aangezien de effecten van de opiaten kunnen terugkeren.

4.8 Bijwerkingen

De volgende terminologie is gebruikt met betrekking tot de frequentie:

Zeer vaak: $\geq 1/10$;

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$;

Zeer zelden: $< 1/10.000$;

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties (urticaria, rinitis, dyspneu, Quincke's oedeem), anafylactische shock

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: trillen, zweten

Zelden: convulsies, spanning

Convulsies zijn zelden opgetreden na toedienen van naloxonhydrochloride; een oorzakelijk verband met het geneesmiddel is echter niet aangetoond. Toediening van hogere doses dan aanbevolen bij postoperatief gebruik kan tot spanning leiden.

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Soms: aritmie, bradycardie

Zeer zelden: fibrilleren, hartstilstand

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, hypertensie

Hypotensie, hypertensie en hartritmestoornissen (inclusief ventriculaire tachycardie en fibrillatie) zijn eveneens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride. Cardiovasculaire bijwerkingen zijn het meest opgetreden bij postoperatieve toediening bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten die geneesmiddelen innemen die gelijksoortige cardiovasculaire bijwerkingen veroorzaken.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: longoedeem

Longoedeem is tevens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken

Soms: diarree, droge mond

Misselijkheid en braken zijn gemeld bij postoperatieve patiënten die hogere doses hebben gekregen dan aanbevolen. Er kon echter geen oorzakelijk verband worden aangetoond, aangezien de symptomen ook een teken kunnen zijn van een te snel antagonisme van het opioïde effect.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: erythema multiforme

Eén geval van erythema multiforme verdween vrijwel direct nadat de toediening van naloxonhydrochloride werd onderbroken.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: postoperatieve pijn

Soms: hyperventilatie, irritatie van de vaatwanden (na i.v. toediening); lokale irritatie en ontsteking (na i.m. toediening)

Toediening van een hogere dosering dan aanbevolen bij postoperatief gebruik kan aanleiding geven tot opnieuw optreden van pijn. Een te snelle omkering van het opioïde effect kan hyperventilatie veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gelet op de indicatie en de ruime therapeutische index, is overdosering niet te verwachten. Enkelvoudige doses van 10 mg naloxonhydrochloride i.v. werden goed verdragen zonder ongewenste bijwerkingen of wijzigingen in de laboratoriumwaarden. Een hogere dosering postoperatief dan aanbevolen kan leiden tot terugkeer van pijn en spanning.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota.
ATC-code: V03AB15

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Naloxonhydrochloride, een semisyntetisch morfinederivaat (N-allyl-nor-oxymorfon), is een specifieke opioïde antagonist met een competitieve werking op de opiaatreceptoren. Het vertoont een zeer hoge affiniteit voor de opiaatreceptorsites en verdringt daarom zowel de opioïde agonisten als de gedeeltelijke antagonisten, zoals pentazocine, maar ook nalorfine. Naloxonhydrochloride werkt niet tegen de centrale depressie die door hypnotica of andere niet-opiaten wordt veroorzaakt en bezit geen "agonistische" of morfine-achtige eigenschappen van andere opioïde antagonisten. Zelfs hoge doses van het geneesmiddel (10 maal de gebruikelijke therapeutische dosis) geeft slechts onbeduidende analgesie, slechts lichte sufheid, en geen ademhalingsdepressie, psychotomimetische effecten, circulatoire veranderingen of miosis.

In afwezigheid van opiaten of agonistische effecten van andere opioïde antagonisten, vertoont het in wezen geen farmacologische activiteit. Omdat naloxonhydrochloride, in tegenstelling tot nalorfine, de ademhalingsdepressie die door andere stoffen wordt veroorzaakt niet versterkt, kan het daarom eveneens voor de differentiële diagnose ingezet worden.

Het gebruik van naloxonhydrochloride veroorzaakt, voor zover bekend, geen tolerantie of lichamelijke of psychische afhankelijkheid. Bij opiaatafhankelijkheid zal toediening van naloxonhydrochloride de symptomen van fysieke afhankelijkheid versterken. Wanneer naloxonhydrochloride intraveneus wordt toegediend, is het farmacologische effect in het algemeen binnen twee minuten zichtbaar. De duur van het antagonistische effect is afhankelijk van de dosis, maar bedraagt in de regel 1-4 uur. De noodzaak van herhaaldoses is afhankelijk van de hoeveelheid, het type en de toedieningswijze van het te antagoneren opiaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Naloxonhydrochloride wordt snel uit het maagdarmlkanaal geabsorbeerd, maar is onderhevig aan een aanzienlijk first-pass metabolisme en wordt snel geïnactiveerd na orale toediening. Hoewel het geneesmiddel oraal effectief is, zijn voor een volledig opiaat-antagonisme veel hogere doses nodig dan wat voor parenteraal toedienen vereist is. Daarom wordt naloxonhydrochloride parenteraal toegediend.

Distributie

Na parenteraal toedienen wordt naloxonhydrochloride snel in de lichaamweefsels en -vloeistoffen verdeeld, vooral in de hersenen, omdat het geneesmiddel sterk lipofiel is. Bij de volwassen mens wordt bij de steady state een distributievolume van ca. 2 l/kg gemeld. De proteïnebinding ligt tussen 32 en 45 %. Naloxonhydrochloride gaat gemakkelijk over in de placenta; men weet echter niet of naloxonhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Biotransformatie

Naloxonhydrochloride wordt snel in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door conjugatie met glucuronzuur, en wordt met de urine uitgescheiden.

Eliminatie

Naloxonhydrochloride heeft een korte halfwaardetijd in plasma van ongeveer 1-1,5 uur na parenteraal toedienen. De plasmahalfwaardetijd voor neonaten bedraagt ongeveer 3 uur. De totale lichaamsklaring bedraagt 22 ml/min/kg.

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 acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Naloxonhydrochloride was zwak positief in de Ames-mutageniciteitstest en in in-vitro chromosoom aberratietesten in humane lymfocyten. Naloxonhydrochloride was negatief in de in-vitro HGPRT mutageniciteitstest in Chinese hamster V79 cellen en in een in-vivo chromosoomaberratiestudie in beenmerg van de rat.

Studies ter bepaling van het carcinogeen potentieel van naloxonhydrochloride werden tot op heden niet uitgevoerd.

Na blootstelling in de baarmoeder werden bij ratten dosisafhankelijke veranderingen in de snelheid van postnatale gedragsontwikkeling en abnormale cerebrale waarnemingen gemeld. Daarnaast werden een toename van de neonatale mortaliteit en vermindering van lichaamsgewicht beschreven na blootstelling gedurende het laatste deel van de zwangerschap bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het wordt aangeraden naloxon niet te mengen met preparaten die bisulfiet, metabisulfiet, anionen met een lange keten met hoog moleculair gewicht of alkalische oplossingen bevatten.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende spuit
2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening
Na eerste opening dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond voor een periode van 36 uur bij 2-8 °C en bij 25 °C.
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde medicijn direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de spuit in de draaidoos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit van 1 ml van helder glas met naaldhoes, zuigerstop (stop van grijs broombutylrubber) en zuigerstang (polypropyleen). Op de cilinder van de spuit staan gradatiestreepjes van 0,1 ml.

De vorgevulde spuit wordt geleverd met een naald (23 G; 30 mm), verpakt in een doosje (draaidoos).

Verpakkingsgrootten: 1 vorgevulde spuit en 1 naald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Verwijder eventueel ongebruikte oplossing onmiddellijk na gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Voor i.v. infusie wordt Naloxon HCl Accord verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing. 5 vorgevulde spuiten van Naloxon HCl Accord (2 mg) per 500 ml bieden een concentratie van 4 microgram/ml.

Het geneesmiddel dient voor gebruik visueel gecontroleerd te worden. Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen die vrij zijn van zichtbare deeltjes.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128182

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST