

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexmedetomidine Hikma 4 microgram/ml oplossing voor infusie

Dexmedetomidine Hikma 8 microgram/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dexmedetomidine Hikma 4 microgram/ml:

1 ml oplossing voor infusie bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 4 microgram dexmedetomidine.

Elke zak van 50 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 200 microgram dexmedetomidine.

Elke zak van 100 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 400 microgram dexmedetomidine.

Elke zak van 250 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 1000 microgram dexmedetomidine.

Dexmedetomidine Hikma 8 microgram/ml oplossing voor infusie:

1 ml oplossing voor infusie bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 8 microgram dexmedetomidine.

Elke zak van 250 ml bevat dexmedetomidinehydrochloride overeenkomend met 2000 microgram dexmedetomidine.

Hulpstoffen met bekende effecten:

Elke zak van 50 ml bevat 177 mg natrium

Elke zak van 100 ml bevat 354 mg natrium

Elke zak van 250 ml bevat 885 mg natrium

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze

oplossing

pH: 4.5 –7.0

Osmolaliteit: 250-330 mOsm/kg

4. KLINISCHE SPECIFICATIES

4.1 Therapeutische indicaties

Dexmedetomidine Hikma is geïndiceerd bij:

1. Verdoving van volwassen IC-patiënten (intensive-carepatiënten) bij wie het noodzakelijk is dat de diepte van het sedatieniveau het nog mogelijk maakt de patiënt met een verbale prikkel te wekken

(overeenkomend met de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 tot -3):

2. Voor verdoving van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, d.w.z. procedurele/bewuste sedatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Indicatie 1. Voor verdoving van volwassen IC-patiënten (intensive-carepatiënten) bij wie het noodzakelijk is dat de diepte van het sedatieniveau het nog mogelijk maakt de patiënt met een verbale prikkel te wekken (overeenkomend met de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 tot -3).

Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis. Dexmedetomidine Hikma moet worden toegediend door professionele zorgverleners die geschoold zijn in de behandeling van patiënten die intensive care nodig hebben.

Dosering

Patiënten die al geïntubeerd en gesedeerd zijn, kunnen overschakelen op dexmedetomidine met een initiële infusiesnelheid van 0,7 microgram/kg/u, die daarna stapsgewijs kan worden aangepast binnen het dosisbereik van 0,2 tot 1,4 microgram/kg/u om het gewenste sedatieniveau te bereiken, afhankelijk van de respons van de patiënt.

Voor tengere patiënten moet een lagere initiële infusiesnelheid worden overwogen. Dexmedetomidine is zeer krachtig en de infusiesnelheid wordt per **uur** gegeven. Na aanpassing van de dosis kan het tot een uur duren voordat er een nieuw stabiel sedatieniveau wordt bereikt.

Maximale dosis

De maximale dosis van 1,4 microgram/kg/u mag niet worden overschreden. Patiënten die niet het gewenste sedatieniveau bereiken met de maximale dosis dexmedetomidine moeten overschakelen op een alternatief verdovingsmiddel.

Het gebruik van een startdosis Dexmedetomidine Hikma bij sedatie op de intensive-careafdeling wordt niet aanbevolen en gaat gepaard met een toename van de bijwerkingen. Propofol of midazolam kan zo nodig worden toegediend totdat de klinische effecten van dexmedetomidine zijn vastgesteld.

Duur

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van Dexmedetomidine Hikma gedurende meer dan 14 dagen. Het gebruik van Dexmedetomidine Hikma gedurende een langere periode moet regelmatig opnieuw worden beoordeeld.

Indicatie 2. Voor verdoving van niet-geïntubeerde volwassen patiënten voor en/of tijdens diagnostische of chirurgische procedures die sedatie vereisen, d.w.z. procedurele/bewuste sedatie

Dexmedetomidine Hikma mag alleen worden toegediend door professionele zorgverleners die geschoold zijn in de anesthesie van patiënten in de operatiekamer of tijdens diagnostische procedures. Wanneer Dexmedetomidine Hikma wordt toegediend voor bewuste sedatie moeten patiënten continu worden bewaakt door personen die niet betrokken zijn bij de uitvoering van de diagnostische of chirurgische procedure. Patiënten moeten voortdurend worden gecontroleerd op vroege tekenen van hypotensie, hypertensie, bradycardie, ademhalingsdepressie, luchtwegobstructie, apneu, dyspneu en/of zuurstofdesaturatie (zie rubriek 4.8). Aanvullende zuurstof moet onmiddellijk beschikbaar zijn en indien nodig worden toegediend. De zuurstofsaturatie moet worden gecontroleerd met pulsoximetrie.

Dexmedetomidine Hikma wordt gegeven als een startinfusie gevolgd door een onderhoudsinfusie. Afhankelijk van de procedure kan gelijktijdige lokale anesthesie of analgesie nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Aanvullende analgesie of sedativa (bijv. opioïden, midazolam of propofol) worden aanbevolen in geval van pijnlijke procedures of als een verhoogde intensiteit van verdoving

noodzakelijk is. De farmacokinetische distributiehelfwaardetijd van dexmedetomidine is geschat op ongeveer 6 minuten. Dit kan samen met de effecten van andere toegediende medicatie, in overweging worden genomen wanneer wordt vastgesteld wat de gepaste tijd is die nodig is voor titratie tot het gewenste klinische effect van dexmedetomidine.

Start van de procedurele sedatie:

Een startinfusie van 1,0 microgram/kg gedurende 10 minuten. Voor minder invasieve procedures zoals oftalmologische chirurgie, kan een startinfusie van 0,5 microgram/kg toegediend gedurende 10 minuten geschikt zijn.

Behoud van de procedurele sedatie:

De onderhoudsinfusie wordt gewoonlijk ingesteld op 0,6-0,7 microgram/kg/uur en getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen binnen een dosisbereik van 0,2 tot 1 microgram/kg/uur. De snelheid van de onderhoudsinfusie moet worden aangepast om het gewenste sedatieniveau te bereiken.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten is gewoonlijk geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Oudere patiënten blijken een verhoogd risico op lage bloeddruk te vertonen (zie rubriek 4.4), maar de beperkte gegevens die beschikbaar zijn van procedurele sedatie wijzen niet op een duidelijke dosisafhankelijkheid.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Leverfunctiestoornis

Dexmedetomidine wordt in de lever gemetaboliseerd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een lagere onderhoudsdosis kan worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dexmedetomidine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Methode van toediening

Dexmedetomidine Hikma moet niet verdund worden voor gebruik: het wordt gebruiksklaar geleverd. Het mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

Dexmedetomidine mag uitsluitend worden toegediend als intraveneuze infusie met behulp van een reguleerbaar infusietoestel.

Dexmedetomidine mag niet als een bolusdosis worden gegeven. Zie ook algemene voorzorgsmaatregelen, rubriek 4. 4.

4.3 Contra-indicaties

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

Gevorderd hartblok (graad 2 of 3) tenzij voorzien van pacemaker.

Ongecontroleerde hypotensie.

Acute cerebrovasculaire aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring

Dexmedetomidine is bedoeld voor gebruik binnen een intensive-careafdeling, in de operatiekamer en tijdens diagnostische procedures. Het gebruik in een andere omgeving wordt niet aanbevolen. Bij alle patiënten moet tijdens infusie met dexmedetomidine continue hartbewaking plaatsvinden. Bij niet-geïntubeerde patiënten moet de ademhaling worden bewaakt vanwege het risico op ademhalingsdepressie en in sommige gevallen apneu (zie rubriek 4.8).

De tijd tot herstel na het gebruik van dexmedetomidine bleek ongeveer één uur te zijn. In geval van gebruik bij ambulante patiënten is strikte bewaking gedurende minstens één uur noodzakelijk (of langer afhankelijk van de toestand van de patiënt) waarna de patiënt voor zijn/haar veiligheid minstens nog een uur onder medisch toezicht moet blijven.

Algemene voorzorgsmaatregelen

Dexmedetomidine mag niet als bolusdosis worden toegediend en op de intensive-careafdeling wordt een startdosis niet aanbevolen. Daarom moeten gebruikers voor acute controle van agitatie of tijdens procedures, met name tijdens de eerste paar uur van de behandeling, klaar zijn om andere verdovingsmiddelen te gebruiken. Tijdens procedurele sedatie kan een kleine bolus van een ander sedativum worden gebruikt als een snelle toename in sedatieniveau vereist is.

Bij sommige patiënten die dexmedetomidine krijgen, is waargenomen dat ze na een prikkel wekbaar en alert waren. Dit mag in afwezigheid van andere klinische tekenen en symptomen niet worden beschouwd als bewijs voor het ontbreken van werkzaamheid.

Dexmedetomidine veroorzaakt gewoonlijk geen diepe sedatie en patiënten kunnen makkelijk worden gewekt.

Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten die dit profiel van effecten niet zullen verdragen, bijvoorbeeld patiënten bij wie een continue diepe sedatie vereist is.

Dexmedetomidine mag niet worden gebruikt als algemeen anesthetisch inductiemiddel bij intubatie of voor het bieden van sedatie tijdens gebruik van spierontspanners.

Dexmedetomidine heeft niet de anticonvulsieve werking van sommige andere sedativa en zal onderliggende epileptische activiteit dus niet onderdrukken.

Zorgvuldigheid moet worden betracht wanneer dexmedetomidine wordt gecombineerd met andere stoffen met een sedatieve of cardiovasculaire werking omdat er additieve effecten kunnen optreden.

Dexmedetomidine wordt niet aanbevolen voor patiënt-gecontroleerde sedatie. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar.

Wanneer dexmedetomidine wordt gebruikt bij ambulante patiënten, moet de zorg van deze patiënten aan een geschikte derde partij worden overgedragen. Patiënten moet geadviseerd worden om zich te onthouden van autorijden of andere gevaarlijke taken en waar mogelijk het gebruik van andere middelen die kunnen leiden tot sedatie (bijv. benzodiazepines, opioïden, alcohol) te vermijden gedurende een passende periode. Deze periode wordt bepaald op basis van de waargenomen effecten van dexmedetomidine, de procedure, gelijktijdig toegediende medicatie en de leeftijd en de toestand van de patiënt.

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden wanneer dexmedetomidine wordt toegediend aan oudere patiënten.

Patiënten ouder dan 65 jaar kunnen gevoeliger zijn voor lage bloeddruk wanneer dexmedetomidine, inclusief een startdosis, wordt toegediend voor procedures. Een dosisverlaging dient te worden overwogen. Zie rubriek 4.2.

Mortaliteit bij IC-patiënten tot 65 jaar

In het pragmatisch gerandomiseerd gecontroleerd SPICE III-onderzoek onder 3.904 ernstig zieke volwassen IC-patiënten werd dexmedetomidine gebruikt als primair sedativum en vergeleken met gebruikelijke zorg. Er was geen algeheel verschil in de 90-dagen- mortaliteit tussen de dexmedetomidine- en gebruikelijke zorggroep (mortaliteit 29,1% in beide groepen), maar er werd een heterogeniteit van effect van leeftijd op mortaliteit waargenomen. Dexmedetomidine werd in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit in de leeftijdsgroep tot 65 jaar (odds ratio 1,26; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,56) in vergelijking met alternatieve sedativa. Hoewel het mechanisme onduidelijk is, was deze heterogeniteit van het effect op mortaliteit door leeftijd het meest prominent bij patiënten die werden opgenomen om andere redenen dan postoperatieve zorg, en nam toe met toenemende APACHE II-scores en met afnemende leeftijd. Deze bevindingen moeten worden afgewogen tegen het verwachte klinische voordeel van dexmedetomidine in vergelijking met alternatieve sedativa bij jongere patiënten.

Cardiovasculaire effecten en voorzorgsmaatregelen

Dexmedetomidine verlaagt de hartslag en bloeddruk via centrale sympatholyse, maar bij hogere concentraties veroorzaakt dexmedetomidine perifere vasoconstrictie wat leidt tot hypertensie (zie rubriek 5.1).

Dexmedetomidine is daarom niet geschikt voor patiënten met ernstige cardiovasculaire instabiliteit.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van dexmedetomidine aan patiënten met reeds bestaande bradycardie. Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van dexmedetomidine bij patiënten met een hartslag van <60 en bij dergelijke patiënten moet dan ook de nodige voorzichtigheid worden betracht. Bradycardie hoeft gewoonlijk niet te worden behandeld, maar reageert indien nodig doorgaans goed op anticholinergica of dosisreductie. Patiënten met een zeer goede lichamelijke conditie en een langzame hartslag in rust kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de bradycardische effecten van alfa-2-receptoragonisten en gevallen van een tijdelijke sinusstilstand zijn gemeld.

De hypotensieve effecten van dexmedetomidine kunnen van grotere betekenis zijn bij patiënten met een reeds bestaande hypotensie (met name wanneer deze niet reageert op vasopressoren), hypovolemie, chronische hypotensie of verminderde functionele reserve zoals patiënten met een ernstige ventriculaire disfunctie en ouderen, en in deze gevallen is dan ook extra voorzichtigheid vereist (zie rubriek 4.3). Voor hypotensie is gewoonlijk geen specifieke behandeling noodzakelijk, maar, indien nodig, moeten gebruikers kunnen interveniëren met dosisreductie, toediening van vocht en/of vasoconstrictoren. Er zijn ook gevallen van hartstilstand gemeld, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een disfunctie van het perifere autonome zenuwstelsel (bijv. als gevolg van ruggenmergletsel) kunnen duidelijkere hemodynamische veranderingen doormaken na het starten met dexmedetomidine en dienen dus met voorzichtigheid te worden behandeld.

Tijdelijke hypertensie is voornamelijk tijdens de startdosis waargenomen in relatie met de perifere vasoconstrictieve effecten van dexmedetomidine en een startdosis wordt dan ook niet aanbevolen bij IC-sedatie. Behandeling van hypertensie is over het algemeen niet noodzakelijk gebleken, maar het verlagen van de continue infusiesnelheid kan raadzaam zijn.

Het optreden van lokale vasoconstrictie bij gebruik van een hogere concentratie kan bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ernstige cerebrovasculaire ziekte van grotere betekenis zijn, en deze patiënten dienen dan ook zorgvuldig te worden bewaakt. Dosisreductie of het staken van de behandeling dienen te worden overwogen bij patiënten die tekenen van een myocardinfarct of cerebrale ischemie ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dexmedetomidine samen met spinale of epidurale anesthesie wordt toegediend vanwege een mogelijk toegenomen risico op hypotensie of bradycardie.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverfunctiestoornissen aangezien hoge doseringen een

verhoogd risico met zich meebrengen op bijwerkingen, oversedatie of een langdurig effect als gevolg van een verminderde klaring van dexmedetomidine.

Patiënten met neurologische aandoeningen

De opgedane ervaring met dexmedetomidine bij ernstige neurologische aandoeningen zoals hoofdletsel en na neurochirurgie is beperkt en in deze gevallen moet het middel met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, met name wanneer diepe sedatie noodzakelijk is.

Dexmedetomidine kan de cerebrovasculaire circulatie en intracraniale druk verminderen, en dit dient in overweging te worden genomen bij het selecteren van een therapie.

Overige

Alfa-2-agonisten zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met onttrekkingsverschijnselen wanneer na langdurig gebruik abrupt werd gestopt. Deze mogelijkheid moet in aanmerking worden genomen als de patiënt kort na het stoppen met dexmedetomidine agitatie en hypertensie ontwikkelt.

Dexmedetomidine kan hyperthermie induceren die resistent kan zijn voor traditionele afkoelingsmethoden. De behandeling met dexmedetomidine moet worden gestaakt in geval van aanhoudende onverklaarde koorts en wordt niet aangeraden voor gebruik bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie.

Diabetes insipidus is gemeld in verband met de behandeling met dexmedetomidine. Als polyurie optreedt, wordt aanbevolen om te stoppen met dexmedetomidine en het niveau van serumnatrium en de osmolaliteit van de urine te controleren.

Hulpstoffen met erkende werking/effect:

Elke zak van 50 ml bevat 177 mg natrium, equivalent aan 8,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Elke zak van 100 ml bevat 354 mg natrium, equivalent aan 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Elke zak van 250 ml bevat 885 mg natrium, equivalent aan 44,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Studies naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van dexmedetomidine met anesthetica, sedativa, hypnotica en opioïden leidt waarschijnlijk tot een versterking van de effecten, met inbegrip van de sedatieve, anesthesische en cardiorespiratoire effecten. Specifieke studies hebben versterkte effecten bij gebruik van isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam bevestigd.

Er zijn geen farmacokinetische interacties aangetoond tussen dexmedetomidine en isofluraan, propofol, alfentanil en midazolam. Vanwege mogelijke farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening met dexmedetomidine, kan een verlaging van de dosering van dexmedetomidine of het gelijktijdig toegediende anestheticum, sedativum, hypnoticum of opioïd echter nodig zijn.

Inhibitie van CYP-enzymen, waaronder CYP2B6 door dexmedetomidine, is onderzocht door middel van incubaties met preparaten van menselijke levermicrosomen. Een in-vitro-onderzoek suggereert dat er potentieel in-vivo-interactie bestaat tussen dexmedetomidine en voornamelijk door CYP2B6 gemetaboliseerde substraten.

Inductie van dexmedetomidine *in vitro* werd waargenomen op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4, en inductie *in vivo* kan niet worden uitgesloten. De klinische significantie is onbekend.

De mogelijkheid van versterkte hypotensieve en bradycardische effecten dient in aanmerking te worden

genomen bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die deze effecten veroorzaken, bijvoorbeeld bètablokkers, hoewel de additieve effecten in een interactiestudie met esmolol bescheiden waren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van dexmedetomidine bij zwangere vrouwen.

Uit dierstudies is voortplantingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Dexmedetomidine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dexmedetomidine noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Dexmedetomidine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar de concentratie ligt binnen 24 uur na het stopzetten van de behandeling onder de detectielimiet. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met dexmedetomidine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Tijdens de fertiliteitsstudie bij ratten had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Dexmedetomidine heeft een grote invloed op het vermogen om te rijden en om machines te bedienen. Aan patiënten moet geadviseerd worden om zich te onthouden van autorijden of andere gevaarlijke taken gedurende een passende periode na het ontvangen van dexmedetomidine voor procedurele sedatie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Indicatie 1: Sedatie van volwassen IC-patiënten (intensive-carepatiënten)

De meest gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine in de intensive-careomgeving zijn hypotensie, hypertensie en bradycardie, die optreden bij respectievelijk ongeveer 25%, 15% en 13% van de patiënten.

Hypotensie en bradycardie waren ook de meest frequent voorkomende, aan het gebruik van dexmedetomidine gerelateerde ernstige bijwerkingen die bij respectievelijk 1,7% en 0,9% van de gerandomiseerde patiënten op de intensive-careafdeling optraden.

Indicatie 2: Procedurele/bewuste sedatie

De meest gemelde bijwerkingen bij gebruik van dexmedetomidine tijdens procedurele sedatie worden hieronder vermeld (de protocollen van fase III-studies bevatten vooraf gedefinieerde drempels voor het rapporteren van veranderingen in bloeddruk, ademhalingsfrequentie en hartslag als bijwerkingen).

- Hypotensie (55% in de dexmedetomidinegroep versus 30% in de placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kreeg)
- Ademhalingsdepressie (38% in de dexmedetomidinegroep versus 35% in placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kreeg) - Bradycardie (14% in de dexmedetomidinegroep versus 4% in placebogroep die rescue-midazolam en fentanyl toegediend kreeg)

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die staan vermeld in tabel 1 zijn samengesteld uit gepoolde gegevens uit klinische

studies op intensive-careafdelingen.

De frequentie van bijwerkingen die hieronder worden vermeld, wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem Orgaanklasse(SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Endocriene aandoeningen					Diabetes insipidus
Stofwisselings- en voedingsaandoeningen		Hyperglykemie, hypoglykemie	Metabole acidose, hypoalbuminemie		
Psychiatrische aandoeningen		Agitatie	Hallucinaties		
Hartaandoeningen	Bradycardie ^{1,2}	Myocardiale ischemie of infarct, tachycardie	Atrioventriculair blok, hartminuutvolume verlaagd, hartstilstand ¹		
Vasculaire aandoeningen	Hypotensie ^{1,2} Hypertensie ^{1,2}				
Ademhalings-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Ademhalingsdepressie ^{2,3}		Dyspneu, apneu		
Gastro-intestinale aandoeningen		Misselijkheid, ² , braken, droge mond	Zwelling van de buik		
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats		Onttrekkingsyndroom, hyperthermie	Geneesmiddel ineffectief, dorst		

¹ Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

² Bijwerkingen ook waargenomen in procedurele sedatiestudies

³ Incidentie 'vaak' in IC-sedatiestudies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinisch significante hypotensie of bradycardie moet worden behandeld zoals beschreven in rubriek 4.4.

Bij relatief gezonde niet-IC-proefpersonen die werden behandeld met dexmedetomidine, leidde bradycardie soms tot sinusstilstand of -pauze. De symptomen reageerden op het optillen van de benen en anticholinergica zoals atropine of glycopyrrolaat. In geïsoleerde gevallen heeft bradycardie geleid tot perioden van asystolie bij patiënten met bestaande bradycardie. Er zijn ook gevallen van hartstilstand gemeld, vaak voorafgegaan door bradycardie of atrioventriculair blok.

Hypertensie werd in verband gebracht met het gebruik van een startdosis en deze reactie kan worden verminderd door een dergelijke startdosis te vermijden of de infusiesnelheid te verlagen of de grootte van de startdosis te verminderen.

Pediatrische patiënten

Kinderen > 1 maand postnataal, voornamelijk postoperatief, zijn geëvalueerd voor behandeling tot 24 uur op de IC en lieten een vergelijkbaar veiligheidsprofiel zien als bij volwassenen. Gegevens bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschap) zijn erg beperkt en beperkt tot onderhoudsdoses $\leq 0,2 \mu\text{g/kg/u}$. In de literatuur wordt één enkel geval van hypothermische bradycardie bij een pasgeborene gemeld.

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

Symptomen

Verschillende gevallen van een overdosis van dexmedetomidine werd gemeld, zowel in de klinische studie als in de postmarketinggegevens. De gemelde hoogste infusiesnelheden van dexmedetomidine in deze gevallen bereikten $60 \mu\text{g/kg/u}$ gedurende 36 minuten en $30 \mu\text{g/kg/u}$ gedurende 15 minuten bij respectievelijk een kind van 20 maanden en een volwassene. De meest gemelde bijwerkingen bij overdosering zijn bradycardie, hypotensie, hypertensie, oversedatie, ademhalingsdepressie en hartstilstand.

Behandeling

In gevallen van overdosering met klinische symptomen moet de dexmedetomidine-infusie worden verminderd of gestopt. De verwachte effecten zijn hoofdzakelijk cardiovasculair en dienen te worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). Bij hoge concentraties kan hypertensie prominenter zijn dan hypotensie. In klinisch onderzoek trad bij gevallen van sinusarrest spontane reversie of een reactie op behandeling met atropine en glycopyrrolaat op. Reanimatie was vereist in geïsoleerde gevallen van ernstige overdosering die resulteerde in hartstilstand.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Psycholeptica, andere hypnotica en verdovingsmiddelen, ATC-code: N05CM18

Dexmedetomidine is een selectieve alfa-2-receptoragonist met een breed scala aan farmacologische eigenschappen. Het heeft een sympatholytisch effect door de verminderde afgifte van noradrenaline in sympathische zenuwuiteinden. De kalmerende effecten worden opgewekt door een verminderde afviring van de locus caeruleus, de belangrijkste noradrenerge kern in de hersenstam. Dexmedetomidine heeft analgeticum- en anestheticum/analgeticumsparende effecten. De cardiovasculaire effecten zijn dosisafhankelijk; bij lagere infusiesnelheden domineren de centrale effecten wat leidt tot een daling van de hartslagfrequentie en bloeddruk. Bij hogere doses hebben de perifere vasoconstrictieve effecten de overhand, wat leidt tot een stijging van de systemische vasculaire weerstand en bloeddruk, terwijl het bradycardisch effect verder wordt benadrukt.

Dexmedetomidine heeft betrekkelijk weinig ademhalingsonderdrukkende effecten bij toediening als monotherapie aan gezonde personen.

Sedatie van volwassen IC-patiënten (intensive-carepatiënten)

In placebogecontroleerde proeven bij een postoperatieve IC-populatie die eerder was geïntubeerd en geseedeerd met midazolam en propofol, verminderde dexmedetomidine de behoefte aan zowel reddingsverdoving (midazolam of propofol) als opioïden tijdens sedatie significant tot wel 24 uur. De meeste patiënten die dexmedetomidine kregen, hadden geen aanvullende sederende behandeling

nodig. Patiënten konden succesvol worden geëxtubeerd zonder dat de infusie met dexmedetomidine moest worden stopgezet. Studies buiten de IC-afdeling hebben bevestigd dat dexmedetomidine veilig kan worden toegediend aan patiënten zonder endotracheale intubatie mits adequate monitoring plaatsvindt

Dexmedetomidine was vergelijkbaar met midazolam (ratio 1,07; 95% BI 0,971; 1,176) en propofol (ratio 1,00; 95% BI 0,922; 1,075) voor wat betreft de tijd in het beoogde sedatiebereik in een hoofdzakelijk medische populatie die langdurig lichte tot matige sedatie nodig had (RASS 0 tot -3) op de IC-afdeling gedurende maximaal 14 dagen, verminderde de duur van de mechanische beademing in vergelijking met midazolam en verminderde de tijd tot extubatie in vergelijking met midazolam en propofol. In vergelijking met zowel propofol als midazolam werden patiënten gemakkelijker gewekt, waren ze coöperatiever en beter in staat om aan te geven of ze pijn hadden.

Bij met dexmedetomidine behandelde patiënten was er vaker sprake van hypotensie en bradycardie, maar minder vaak van tachycardie dan bij patiënten die midazolam kregen, en was er vaker sprake van tachycardie, maar even vaak van hypotensie als bij patiënten die met propofol waren behandeld. Delirium gemeten met behulp van de CAM-ICU-schaal kwam minder vaak voor in een studie waarin dexmedetomidine werd vergeleken met midazolam, en deliriumgerelateerde bijwerkingen kwamen minder voor in vergelijking met propofol. Patiënten bij wie de behandeling werd stopgezet vanwege onvoldoende sedatie, schakelden over op propofol of midazolam. Het risico op onvoldoende sedatie was hoger bij patiënten die vlak voor de overschakeling moeilijk te verdoven waren met standaardmiddelen.

Bewijs van werkzaamheid bij pediatrie patiënten werd waargenomen in een dosisgecontroleerde IC-studie bij een voornamelijk postoperatieve populatie in de leeftijd van 1 maand tot ≤ 17 jaar. Bij ongeveer 50% van de met dexmedetomidine behandelde patiënten was toevoeging van midazolam als rescuemedicatie niet nodig tijdens een mediane behandelperiode van 20,3 uur, die niet langer duurde dan 24 uur. Gegevens over behandeling gedurende > 24 uur zijn niet beschikbaar. Gegevens bij pasgeborenen (28 - 44 weken zwangerschap) zijn erg beperkt en beperkt tot lage doses ($\leq 0.2 \mu\text{g/kg/u}$) (zie rubrieken 5.2 en 4.4). Pasgeborenen kunnen extra gevoelig zijn voor de bradycardische effecten van dexmedetomidine wanneer er sprake is van hypothermie en in situaties van een hartslagafhankelijk hartminuutvolume.

In dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde IC-studies bedroeg de incidentie van cortisolonderdrukking bij patiënten die waren behandeld met dexmedetomidine ($n=778$) 0,5%, vergeleken met 0% bij patiënten die waren behandeld met midazolam ($n=338$) of propofol ($n=275$). De bijwerking werd gerapporteerd als licht in 1 geval en als matig in 3 gevallen.

Procedurele/bewuste sedatie

De veiligheid en werkzaamheid van dexmedetomidine voor sedatie van niet-geïntubeerde patiënten voorafgaand aan en/of tijdens chirurgische en diagnostische procedures werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische klinische studies.

In studie 1 werden patiënten gerandomiseerd die electieve ingrepen/procedures ondergingen onder gemonitorde anesthesie en lokale/regionale anesthesie op grond waarvan zij ofwel een startinfusie dexmedetomidine van $1 \mu\text{g/kg}$ ($n=129$) of $0,5 \mu\text{g/kg}$ ($n=134$), ofwel placebo kregen (fysiologische zoutoplossing; $n=63$), toegediend gedurende 10 minuten en gevolgd door een onderhoudsinfusie die **startte op** $0,6 \mu\text{g/kg/u}$. De onderhoudsinfusie van het studiegeneesmiddel kon worden getitreerd van $0,2 \mu\text{g/kg/u}$ tot $1 \mu\text{g/kg/u}$. Het percentage patiënten dat de gewenste sedatiescore (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) bereikte zonder rescue-midazolam nodig te hebben, was 54% van de patiënten die dexmedetomidine $1 \mu\text{g/kg}$ kregen en 40% van de patiënten die dexmedetomidine $0,5 \mu\text{g/kg}$ kregen, versus 3% van de patiënten die de placebo kregen. Het risicoverschil in het percentage patiënten, die werden gerandomiseerd naar de dexmedetomidine $1 \mu\text{g/kg}$ -groep en de dexmedetomidine $0,5 \mu\text{g/kg}$ -groep, die geen rescue-midazolam vereisten was respectievelijk 48% (95% BI: 37% - 57%) en 40% (95% BI: 28% - 48%), vergeleken met placebo. De mediane (bereik) rescuedosis midazolam was 1,5 (0,5-7,0) mg in de groep die dexmedetomidine $1,0 \mu\text{g/kg}$ kreeg, 2,0 (0,5-8,0) mg in de groep die dexmedetomidine $0,5 \mu\text{g/kg}$ kreeg, en 4,0 (0,5 - 14,0) mg in de placebogroep. Het verschil in gemiddelden van de rescuedosis midazolam in de groep die dexmedetomidine $1 \mu\text{g/kg}$ kreeg en de groep die dexmedetomidine $0,5 \mu\text{g/kg}$

kreeg in vergelijking met placebo was respectievelijk -3,1 mg (95% BI: -3,8 – -2,5) en -2,7 mg (95% BI: -3,3- -2,1) in het voordeel van dexmedetomidine. De mediane tijd tot toediening van de eerste reddingsdosis was 114 minuten in de groep die dexmedetomidine 1,0 µg/kg kreeg, 40 minuten in de groep die dexmedetomidine 0,5 µg/kg kreeg, en 20 minuten in de placebogroep.

In studie 2 werden patiënten gerandomiseerd die wakker fiberoptische intubatie ondergingen onder plaatselijke anesthesie op grond waarvan zij ofwel een startdosis dexmedetomidine van 1 µg/kg (n=55) ofwel placebo kregen (fysiologische zoutoplossing) (n=50), toegediend gedurende 10 minuten en gevolgd door een vast onderhoudsinfusie van 0,7 µg/kg/u. Om een score van ≥ 2 op de Ramsay Sedatieschaal te behouden, had 53% van de patiënten die dexmedetomidine kregen, geen rescue-midazolam nodig versus 14% van de patiënten die placebo kregen. Het risicoverschil in het percentage patiënten dat dexmedetomidine kreeg en geen rescue-midazolam nodig had in vergelijking met placebo was 43% (95% BI: 23 % - 57%) in vergelijking met placebo. De gemiddelde rescuedosis midazolam was 1,1 mg in de groep die dexmedetomidine kreeg en 2,8 mg in de groep die placebo kreeg. Het verschil in gemiddelden van de rescuedosis midazolam was -1,8 mg (95% BI: -2,7 – -0,86) in het voordeel van dexmedetomidine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dexmedetomidine is beoordeeld na kortdurende intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers en langdurige infusie bij IC-patiënten.

Distributie

De farmacokinetiek van dexmedetomidine verloopt volgens een tweecompartimentenmodel. Bij gezonde vrijwilligers is er sprake van een snelle distributiefase met een centrale schatting van de distributiehelfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van ongeveer 6 minuten.

De gemiddelde schatting van de terminale eliminatiehelfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 1,9 tot 2,5 uur (min 1,35, max 3,68 uur) en de gemiddelde schatting van het distributievolume in steady state (V_{ss}) is ongeveer 1,16 tot 2,16 l/kg (90 tot 151 liter). De plasmaklaring (Cl) heeft een gemiddelde geschatte waarde van 0,46 tot 0,73 l/u/kg (35,7 tot 51,1 l/u). Het gemiddelde lichaamsgewicht dat geassocieerd werd met deze V_{ss} - en Cl-schattingen was 69 kg. De plasmafarmacokinetiek van dexmedetomidine is vergelijkbaar in de IC-populatie na infusie van > 24 u. De geschatte farmacokinetische parameters zijn: $t_{1/2}$ ongeveer 1,5 uur, V_{ss} ongeveer 93 liter en Cl ongeveer 43 l/u. De farmacokinetiek van dexmedetomidine is lineair binnen het doseringsbereik van 0,2 tot 1,4 µg/kg/u en er is geen sprake van accumulatie bij behandelingen tot 14 dagen. Dexmedetomidine wordt voor 94% gebonden aan plasma-eiwitten. De plasma-eiwitbinding is constant over het concentratiebereik van 0,85 tot 85 ng/ml. Dexmedetomidine bindt zich zowel aan humaan serumalbumine als aan alfa-1-zuur glycoproteïne met serumalbumine als het belangrijkste bindingseiwit van dexmedetomidine in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Dexmedetomidine wordt geëlimineerd door uitgebreide omzetting in de lever. Er zijn drie typen initiële metabole reacties; directe N-glucuronidatie, directe N-methylering en door cytochroom P450 gekatalyseerde oxidatie. De meest veelvuldig circulerende metabolieten van dexmedetomidine zijn twee isomerische N-glucuroniden.

Metaboliet H-1, N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide, is ook een belangrijk circulerend product van de biotransformatie van dexmedetomidine. Cytochroom P-450 katalyseert de vorming van twee kleinere circulerende metabolieten, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine geproduceerd door hydroxylatie bij de 3-methylgroep van dexmedetomidine en H-3 geproduceerd door oxidatie in de imidazoolring. Beschikbare gegevens duiden erop dat de vorming van de geoxideerde metabolieten wordt gemedieerd door verschillende CYP-enzymen (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 en CYP2C19). Deze metabolieten hebben een verwaarloosbare farmacologische activiteit.

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld dexmedetomidine werd na negen dagen gemiddeld 95% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 4% in de ontlasting. De belangrijkste urinemetabolieten zijn de twee isomerische N-glucuroniden, die samen ongeveer 34% van de dosis

vertegenwoordigen en N-methyl 3-hydroxymethyl dexmedetomidine O-glucuronide dat 14,51% van de dosis vertegenwoordigt. De minder belangrijke metabolieten dexmedetomidine carboxylzuur, 3-hydroxymethyl dexmedetomidine en de O-glucuronide daarvan omvatten elk 1,11 tot 7,66% van de dosis. Minder dan 1% van het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel werd in de urine teruggevonden. Ongeveer 28% van de metabolieten in de urine zijn niet-geïdentificeerde minder belangrijke metabolieten.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen op basis van geslacht of leeftijd.

De plasma-eiwitbinding van dexmedetomidine is lager bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis dan bij gezonde proefpersonen. Het gemiddelde percentage ongebonden dexmedetomidine in het plasma varieerde van 8,5% bij gezonde proefpersonen tot 17,9% bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis. Proefpersonen met verschillende ernstgraden van leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse A, B of C) hadden een lagere leverklaring van dexmedetomidine en een langere plasma-eliminatie $t_{1/2}$. De gemiddelde waarden van de plasmaklaring van ongebonden dexmedetomidine bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis bedroegen respectievelijk 59%, 51% en 32% van de waarden die bij normale, gezonde proefpersonen werden waargenomen. De gemiddelde halfwaardetijd was bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis verlengd tot respectievelijk 3,9, 5,4 en 7,4 uur. Hoewel dexmedetomidine wordt toegediend totdat effect optreedt, kan het nodig zijn om te overwegen om de start-/onderhoudsdosis te verlagen bij patiënten met een leverfunctiestoornis afhankelijk van de ernst van de stoornis en de respons.

De farmacokinetiek van dexmedetomidine bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) is niet anders dan die bij gezonde proefpersonen.

Gegevens over het gebruik bij pasgeborenen (28-44 weken zwangerschapsduur) en kinderen tot 17 jaar oud zijn beperkt.

De halfwaardetijd van dexmedetomidine bij kinderen (1 maand tot 17 jaar) lijkt vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen, maar bij pasgeborenen (jonger dan 1 maand) lijkt er sprake te zijn van een langere halfwaardetijd. In de leeftijdsgroepen 1 maand tot 6 jaar, leek de op basis van het lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring hoger, maar deze nam af bij oudere kinderen. De op basis van het lichaamsgewicht gecorrigeerde plasmaklaring bij pasgeboren zuigelingen (jonger dan 1 maand) bleek lager (0,9 l/u/kg) dan bij de oudere groepen als gevolg van immaturiteit. De beschikbare gegevens staan samengevat in de volgende tabel:

Leeftijd	N	Gemiddelde (95% BI)	
		Cl (l/u/kg)	$t_{1/2}$ (u)
Jonger dan 1 maand	28	0,93 (0,76, 1,14)	4,47 (3,81, 5,25)
1 tot < 6 maanden	14	1,21 (0,99, 1,48)	2,05 (1,59, 2,65)
6 tot < 12 maanden	15	1,11 (0,94, 1,31)	2,01 (1,81, 2,22)

12 tot < 24 maanden	13	1,06 (0,87 1,29)	1,97 (1,62, 2,39)
2 tot < 6 jaar	26	1,11 (1,00, 1,23)	1,75 (1,57, 1,96)
6 tot < 17 jaar	28	0,80 (0,69 0,92)	2,03 (1,78, 2,31)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In de reproductietoxiciteitsstudies had dexmedetomidine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij de rat en werden er geen teratogene effecten waargenomen bij de rat of het konijn. In de studie met konijnen leidde intraveneuze toediening van de maximale dosis, 96 µg/kg/dag, tot blootstellingen die vergelijkbaar zijn met die van klinische waarnemingen. Bij de rat veroorzaakte subcutane toediening van de maximale dosis, 200 µg/kg/dag, een stijging van embryofetale sterfte en een lager foetaal lichaamsgewicht. Deze effecten werden in verband gebracht met een duidelijke maternale toxiciteit. Een lager foetaal lichaamsgewicht werd ook geregistreerd in een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten bij een dosis van 18 µg/kg/dag en dit verschijnsel ging gepaard met een vertraagde ossificatie bij een dosis van 54 µg/kg/dag. De waargenomen blootstellingsniveaus bij de rat lagen onder het klinische blootstellingsbereik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor zakken van 50 ml, 100 ml en 250 ml

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dexmedetomidine Hikma 4 microgram/ml oplossing voor infusie is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

50 ml oplossing in een flexibele polypropyleen zak van 50 ml met een aluminium overzak
100 ml oplossing in een flexibele polypropyleen zak van 100 ml met een aluminium overzak
250 ml oplossing in een flexibele polypropyleen zak van 250 ml met een aluminium overzak

Dexmedetomidine Hikma 8 microgram/ml oplossing voor infusie is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

250 ml oplossing in een flexibele polypropyleen zak van 250 ml met een aluminium overzak

Elke polypropyleen zak bevat een enkele poort die wordt afgesloten met een draaisluiting.

Verpakkingsafmetingen:

10 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 250 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De zakken zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik bij één patiënt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Alleen een heldere oplossing vrij van deeltjes en verkleuring mag worden gebruikt.

De oplossing dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

Elk ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden verwijderd in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), SA
Estrada do Rio da Mó, 8 A-B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

Dexmedetomidine Hikma 4 microgram/ml oplossing voor infusie - RVG 129509

Dexmedetomidine Hikma 8 microgram/ml oplossing voor infusie - RVG 129510

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 19 juli 2024.