

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hemosol B0 oplossing voor hemodialyse/hemofiltratie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hemosol B0 bestaat uit een PVC of polyolefine zak met twee compartimenten. Het kleine compartiment (compartiment A) bevat de elektrolytoplossing, het grote compartiment (compartiment B) bevat de bufferoplossing.

VÓÓR RECONSTITUTIE

1000 ml elektrolytoplossing (het kleine compartiment A) bevat:
werkzame stoffen:

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Calciumchloride, 2H ₂ O | 5,145 g |
| Magnesiumchloride, 6H ₂ O | 2,033 g |
| Melkzuur | 5,4 g |

1000 ml bufferoplossing (het grote compartiment B) bevat:

werkzame stoffen:

| | |
|---------------------------|--------|
| Natriumwaterstofcarbonaat | 3,09 g |
| Natriumchloride | 6,45 g |

NA RECONSTITUTIE

De oplossingen in het kleine en grote compartiment worden gemengd tot één gereconstitueerde oplossing met de volgende ionen-samenstelling:

| | | in mmol/l | in mEq/l |
|--------------------|-------------------------------|-----------|----------|
| Calcium | Ca ²⁺ | 1,75 | 3,50 |
| Magnesium | Mg ²⁺ | 0,5 | 1,0 |
| Natrium | Na ⁺ | 140 | 140 |
| Chloride | Cl ⁻ | 109,5 | 109,5 |
| Lactaat | | 3 | 3 |
| Waterstofcarbonaat | HCO ₃ ⁻ | 32 | 32 |

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor hemodialyse/hemofiltratie.
Heldere en kleurloze gereconstitueerde oplossing.

Theoretische osmolariteit: 287 mOsm/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als substitutieoplossing bij continue hemofiltratie en hemodiafiltratie en als dialyseoplossing bij continue hemodialyse bij acuut nierfalen bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De snelheid waarmee Hemosol B0 wordt toegediend, is afhankelijk van de elektrolytconcentratie in het bloed, het zuur-base-evenwicht, de vochtbalans en de algehele klinische toestand van de patiënt. Het toe te dienen volume substitutieoplossing en/of dialysaat is ook afhankelijk van de gewenste intensiteit (dosis) van de behandeling. De oplossing mag alleen worden voorgeschreven en de toediening (dosis, infusiesnelheid en cumulatief volume) mag alleen worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met intensive care geneeskunde en continue nierfunctievervangende therapie (CRRT - Continuous Renal Replacement Therapy).

De gebruikelijke stroomsnelheden voor de substitutieoplossing in hemofiltratie en hemodiafiltratie zijn:
volwassenen: 500 - 3000 ml/u

De gebruikelijke stroomsnelheid voor de dialyseoplossing (dialysaat) bij continue hemodialyse is:
volwassenen: 500 - 2500 ml/u

De gebruikelijke stroomsnelheid voor volwassenen is ongeveer 2000 tot 2500 ml/u wat overeenkomt met een dagelijks vloeistofvolume van ongeveer 48 tot 60 l.

Speciale populatie:

Ouderen

Gegevens uit klinisch onderzoek en ervaring duiden niet op verschillen in veiligheid of werkzaamheid bij ouderen.

Pediatrische patiënten:

Het bereik in stroomsnelheid indien gebruikt als substitutieoplossing in hemofiltratie en hemodiafiltratie en als dialyseoplossing (dialysaat) bij continue hemodialyse is:

Kinderen (pasgeborenen en jongeren tot 18 jaar): 1000 tot 2000 ml/u/1,73 m².

Een maximale stroomsnelheid van 4000 ml/u/1,73 m² kan nodig zijn, vooral bij jongere kinderen (≤ 10 kg).

De absolute stroomsnelheid (in ml/u) bij pediatrische patiënten mag over het algemeen niet hoger zijn dan de maximale stroomsnelheid bij volwassenen.

Wijze van toediening:

Intraveneus gebruik en voor hemodialyse.

Hemosol B0 wordt, indien als substitutieoplossing toegediend, aan het extracorporele circuit toegevoegd vóór (predilutie) of ná het hemofilter of hemodiafilter (postdilutie).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Waarschuwingen:

De substitutieoplossing Hemosol B0 is kaliumvrij. De kaliumconcentratie in het serum dient voor en tijdens hemofiltratie en/of hemodialyse te worden gecontroleerd.

De elektrolytische oplossing **moet vóór gebruik** worden gemengd met de bufferoplossing, teneinde de eindoplossing geschikt te maken voor hemofiltratie/hemodiafiltratie/continue hemodialyse.

Alleen gebruiken met de juiste extracorporele nierfunctievervangende apparatuur.

Omdat de oplossing geen glucose bevat, kan toediening leiden tot hypoglykemie. De bloedglucosespiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Hemosol B0 bevat waterstofcarbonaat (bicarbonaat) en lactaat (een uitgangsstof voor waterstofcarbonaat) die het zuur-base-evenwicht van de patiënt kunnen beïnvloeden. Als metabole alkalose ontstaat of verergert tijdens behandeling met de oplossing, kan het nodig zijn de toedieningssnelheid te verlagen of de toediening daarvan te staken.

Gebruik van besmette hemofiltratieoplossing kan sepsis en shock veroorzaken en fatale gevolgen hebben.

Voorzorgen bij gebruik:

Om het comfort van de patiënt te verhogen mag Hemosol B0 worden verwarmd tot 37°C. Het verwarmen van de oplossing vóór gebruik moet voorafgaand aan reconstitutie en alleen met droge warmte gebeuren.

Oplossingen mogen niet worden verwarmd in water of een magnetron. Hemosol B0 moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring, mits de oplossing en de zak dit toestaan. Hemosol B0 mag alleen worden toegediend indien de oplossing helder is en de lasnaad intact is.

Voor en tijdens de behandeling moeten het elektrolyt- en het zuur-base-evenwicht nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de hele procedure.

Aan de oplossing mag maximaal 1,2 mmol/l fosfaat worden toegevoegd. Als kaliumfosfaat wordt toegevoegd, mag de totale kaliumconcentratie niet hoger zijn dan 4 mEq/l (4 mmol/l). Een kaliumsupplement kan noodzakelijk zijn.

De hemodynamische toestand en vochtbalans van de patiënt moeten gedurende de hele procedure worden gecontroleerd en zo nodig aangepast.

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen specifieke waarschuwingen en voorzorgen wanneer dit geneesmiddel bij kinderen wordt gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van geneesmiddelen die gefiltreerd/uitgespoeld kunnen worden door de dialyse, kan de plasmaconcentratie verlaagd worden. Indien nodig moet de dosering worden aangepast om de juiste bloedconcentraties vast te stellen voor geneesmiddelen die tijdens de behandeling worden verwijderd.

Interacties met andere geneesmiddelen door verstoring van het elektrolyt- en/of zuur-base-evenwicht kunnen worden voorkomen door een juiste dosering van de oplossing voor hemodialyse/hemofiltratie en door nauwkeurige controle.

De volgende interacties zijn echter mogelijk:

- het risico van door digitalis veroorzaakte hartritmestoornissen is in geval van hypokaliëmie verhoogd;

- vitamine D en vitamine D-analogen, evenals geneesmiddelen die calcium bevatten (bijvoorbeeld calciumchloride of calciumgluconaat gebruikt voor het behoud van calciumhomeostase bij CRRT-patiënten die worden behandeld met citraat als anticoagulans en calciumcarbonaat als fosfaatbinder), kunnen het risico op hypercalciëmie verhogen;
- extra natriumwaterstofcarbonaat (of een andere bufferbron) in de CRRT-vloeistoffen of in andere vloeistoffen die tijdens de behandeling worden toegediend, kan het risico op metabole alkalose verhogen;
- indien citraat als anticoagulans wordt gebruikt, draagt het bij aan de totale bufferlading en kan het de calciumconcentraties in het plasma verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap of op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Er zijn geen gegevens over Hemosol B0 tijdens zwangerschap of borstvoeding, maar in literatuur over nierfunctievervangende therapie tijdens acute nierschade worden geen risico's met oplossingen gemeld. Bij het voorschrijven moet de arts de voordelen afwegen tegen mogelijke risico's alvorens Hemosol B0 toe te dienen aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid. Er worden echter geen effecten op de vruchtbaarheid verwacht.

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

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen tijdens postmarketingervaring zijn gerangschikt volgens de MedDRA system organ class (SOC) en worden in onderstaande tabel vermeld.

Frequenties: niet bekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse | Voorkeursterm | Frequentie |
|---|--|-------------|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Elektrolytstoornissen, zoals: hypofosfatemie, hypokaliëmie | Niet bekend |
| | Stoornissen van het zuur-base-evenwicht | Niet bekend |
| | Stoornis in de vochtbalans | Niet bekend |
| Bloedvataandoeningen | Hypotensie | Niet bekend |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid | Niet bekend |
| | Braken | Niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | Spiërkrampen | Niet bekend |

Bij patiënten met hypokaliëmie moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen, aangezien deze oplossing kaliumvrij is (zie rubriek 4.4).

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

Overdosering van Hemosol B0 als substitutieoplossing is niet aan de orde, indien de procedure op correcte wijze wordt uitgevoerd en het vocht-, elektrolyt- en zuur-base-evenwicht van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd.

Overdosering zou echter ernstige gevolgen kunnen hebben, zoals congestief hartfalen en storingen in het elektrolyt- of zuur-base-evenwicht.

Wanneer hypervolemie of hypovolemie optreden, dient dit onmiddellijk te worden gecorrigeerd.

Wanneer elektrolytstoornissen en stoornissen in het zuur-base-evenwicht (bijvoorbeeld metabole alkalose, hypofosfatemie, hypokaliëmie, enzovoort) optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. Het risico kan tot een minimum worden beperkt door zorgvuldige bewaking en adequate toevoeging van supplementen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hemofiltratievloeistoffen, ATC-code: B05 ZB

Farmacodynamische effecten

Hemosol B0 is farmacologisch inactief. Natrium-, calcium-, magnesium- en chloride-ionen zijn in gelijke concentraties als de fysiologische plasmawaarden aanwezig.

Werkingsmechanisme

De oplossing wordt enerzijds gebruikt om water en elektrolyten aan te vullen die tijdens hemofiltratie verloren zijn gegaan en anderzijds als uitwisselingsmedium voor gebruik tijdens hemodiafiltratie of continue hemodialyse. Waterstofcarbonaat wordt gebruikt als alkalische buffer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing. De actieve stoffen zijn farmacologisch inactief en in gelijke concentraties als de fysiologische plasmawaarden aanwezig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing. De actieve stoffen zijn farmacologisch inactief en in gelijke concentraties als de fysiologische plasmawaarden aanwezig.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In het kleine compartiment A: water voor injecties

In het grote compartiment B: water voor injecties, koolstofdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Het is de verantwoordelijkheid van de arts te beoordelen of een toe te voegen geneesmiddel wel of niet verenigbaar is met de Hemosol B0-oplossing door te controleren op eventuele kleurverandering en/of

eventuele neerslag, onoplosbare complexen of kristallen. De 'Instructies voor gebruik' van het toe te voegen geneesmiddel moeten worden geraadpleegd.

Alvorens een geneesmiddel toe te voegen, moet worden geverifieerd of het middel oplosbaar en stabiel is in water bij de pH van Hemosol B0 (de pH van de gereconstitueerde oplossing is 7,0 tot 8,5).

Het verenigbare geneesmiddel moet aan de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd en de oplossing moet onmiddellijk worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

PVC: 1 jaar in de verkoopverpakking.

Polyolefine: 18 maanden in de verkoopverpakking.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 22°C. Uit microbiologisch oogpunt en aangezien er waterstofcarbonaat aanwezig is, dient het product na opening (d.w.z. aangesloten op de lijn) onmiddellijk gebruikt te worden. Overige bewaartijden bij gebruik en omstandigheden vóór gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen normaal gesproken niet langer dan 24 uur te zijn, inclusief de duur van de behandeling.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren beneden +4°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine is een zak met twee compartimenten. De 5000 ml-zak bestaat uit een klein compartiment (250 ml) en een groot compartiment (4750 ml). De twee compartimenten worden van elkaar gescheiden door een breekbare pin of een lasnaad.

Het grote compartiment B is voorzien van een injectieconnector (of pinconnector) van polycarbonaat (PC), die is afgesloten met een rubberen schijf bedekt met een dop, en van een luerconnector met een breekbare pin (PC) of een klep van siliconenrubber voor aansluiting van de zak op een geschikte substitutieoplossingslijn of dialyselijn.

De zak heeft een transparante buitenverpakking, gemaakt van een meerlagige polymeerfilm.

Elke zak met twee compartimenten bevat 5000 ml.

Verpakkingsgrootte: 2 x 5000 ml in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De elektrolytoplossing (klein compartiment A) wordt aan de bufferoplossing (groot compartiment B) toegevoegd nadat onmiddellijk vóór gebruik de breekbare pin is gebroken dan wel nadat de lasnaad is opengemaakt om de gereconstitueerde oplossing te verkrijgen.

Een bijsluiters met gedetailleerde gebruiksaanwijzing is in de doos bijgevoegd.

Tijdens de hantering en de toediening aan de patiënt dient een aseptische techniek te worden gebruikt:

Alleen gebruiken als de buitenverpakking niet is beschadigd, alle lasnaden intact zijn, de breekbare pin of lasnaad niet gebroken is en de oplossing helder is. Druk stevig op de zak om deze te controleren op lekken. Indien er een lek wordt ontdekt, moet de oplossing onmiddellijk worden weggegooid aangezien de steriliteit niet meer kan worden gewaarborgd.

Het grote compartiment B is uitgerust met een injectiepoort voor het eventueel toevoegen van andere noodzakelijke geneesmiddelen na reconstitutie van de oplossing.

Voordat u een stof of geneesmiddel toevoegt, dient u te controleren of dit oplosbaar en stabiel is in Hemosol B0, en of het pH-bereik overeenstemt (het pH-bereik van de gereconstitueerde oplossing is 7,0 tot 8,5). Toevoegingen kunnen incompatibel zijn. De instructies voor gebruik van het toe te dienen geneesmiddel en andere relevante literatuur moeten worden geraadpleegd. Niet gebruiken als na toevoeging een kleurverandering en/of neerslag, onoplosbare complexen of kristallen waarneembaar zijn.

Meng de oplossing grondig als supplementen zijn toegevoegd. Het introduceren en mengen van toevoegingen moet altijd worden uitgevoerd vooraleer de zak met oplossing wordt verbonden met het extracorporele circuit.

Indien een breekbare pin de twee compartimenten van de zak scheidt en er in de luerverbinding een breekbare pin zit, dienen de volgende gebruiksinstructies gevolgd te worden:

- I** Verwijder de buitenverpakking van de zak onmiddellijk voor gebruik en gooi alle overige verpakkingsmaterialen weg. Verbreek het zegel door de breekbare pin tussen de twee compartimenten van de zak te breken. De breekbare pin blijft in de zak.
- II** Controleer of alle vloeistof uit het kleine compartiment A in het grote compartiment B is gelopen.
- III** Spoel het kleine compartiment (A) **tweemaal** door de vermengde oplossing in het kleine compartiment (A) terug te duwen en vervolgens weer in het grote compartiment (B) te duwen.
- IV** Wanneer het kleine compartiment (A) leeg is, schudt u het grote compartiment (B), zodat de inhoud volledig wordt vermengd. De oplossing is nu gebruiksklaar en de zak kan aan de apparatuur worden gehangen.
- V** De dialyse- of substitutielijp kan op één van de twee toegangspoorten worden aangesloten.
- V.a** Indien gebruik wordt gemaakt van de luerverbinding, moet u het beschermkapje verwijderen en de mannelijke luerlock op de dialyselijn of substitutielijp verbinden met de vrouwelijke luerverbinding op de zak. Maak de verbinding goed vast. Breek de gekleurde breekbare pin aan de basis af met duim en vingers en beweeg deze heen en weer. Gebruik geen ander hulpmiddel. Controleer of de pin volledig is gebroken en of de oplossing vrij kan stromen. De pin blijft in de luerpoort tijdens de behandeling.
- V.b** Als gebruik wordt gemaakt van de injectiepoort, moet eerst het beschermkapje worden verwijderd. De injectiepoort is een makkelijk te ontsmetten poort. Steek vervolgens de scherpe punt door het rubberen septum. Controleer of de oplossing vrij stroomt.

Indien een breekbare pin de twee compartimenten van de zak scheidt en er in de luerverbinding een klep zit, dienen de volgende gebruiksinstructies gevolgd te worden:

- I** Verwijder de buitenverpakking van de zak onmiddellijk voor gebruik en gooi alle overige verpakkingsmaterialen weg. Verbreek de lasnaad door de breekbare pin tussen de twee compartimenten van de zak te breken. De breekbare pin blijft in de zak.
- II** Controleer of alle vloeistof uit het kleine compartiment A in het grote compartiment B is gelopen.
- III** Spoel het kleine compartiment (A) **tweemaal** door de vermengde oplossing terug te duwen in het kleine compartiment (A) en vervolgens weer in het grote compartiment (B) te duwen.
- IV** Wanneer het kleine compartiment (A) leeg is, schudt u het grote compartiment (B), zodat de inhoud volledig wordt vermengd. De oplossing is nu gebruiksklaar en de zak kan aan de apparatuur worden gehangen.
- V** De dialyse- of substitutielijp kan op één van de twee toegangspoorten worden aangesloten.
- Va** Indien gebruik wordt gemaakt van de luertoegang, moet u het beschermkapje met een draai- en trekbeweging verwijderen en de mannelijke luerlock op de dialyse- of substitutielijp verbinden met de vrouwelijke luerverbinding op de zak door tegelijkertijd te duwen en te draaien. Controleer of de verbinding goed bevestigd is en vast zit. De connector is nu open. Controleer of de oplossing vrij kan stromen.
Als de dialyse- of substitutielijp is losgekoppeld van de luerverbinding, dan sluit de connector en stopt de inloop van de oplossing. De luerpoort is een makkelijk te ontsmetten naaldloze poort.
- Vb** Als gebruik wordt gemaakt van de injectiepoort, moet eerst het beschermkapje worden verwijderd. De injectiepoort is een makkelijk te ontsmetten poort. Steek vervolgens de scherpe punts door het rubberen septum. Controleer of de oplossing vrij stroomt.

Indien een lasnaad de twee compartimenten van de zak scheidt en er in de luerverbinding een klep zit, dienen de volgende gebruiksinstructies gevolgd te worden:

- I** Verwijder de buitenverpakking van de zak onmiddellijk voor gebruik en meng de oplossingen uit de twee verschillende compartimenten. Houd het kleine compartiment met beide handen vast en duw er op totdat er een opening ontstaat in de lasnaad tussen de twee compartimenten.
- II** Druk met beide handen op het grote compartiment tot de lasnaad tussen de twee compartimenten volledig is geopend.
- III** Zorg ervoor dat de oplossing volledig gemengd wordt door de zak voorzichtig te schudden. De oplossing is nu gebruiksklaar en de zak kan aan de apparatuur worden gehangen.
- IV** De dialyse- of substitutielijne kan op een van de twee toegangspoorten worden aangesloten.
- IVa** Indien gebruik wordt gemaakt van de luertoeegang, moet u het beschermkapje met een draai- en trekbeweging verwijderen en de mannelijke luerlock op de dialyse- of substitutielijne verbinden met de vrouwelijke luerverbinding op de zak door tegelijkertijd te duwen en te draaien. Controleer of de verbinding goed bevestigd is en vast zit. De connector is nu open. Controleer of de oplossing vrij kan stromen.
Als de dialyse- of substitutielijne is losgekoppeld van de luerverbinding, dan sluit de connector en stopt de inloop van de oplossing. De luerpoort is een makkelijk te ontsmetten naaldloze poort.
- IVb** Als gebruik wordt gemaakt van de injectiepoort, moet eerst het beschermkapje worden verwijderd. De injectiepoort is een makkelijk te ontsmetten poort. Steek vervolgens de spike door het rubberen septum. Controleer of de oplossing vrij stroomt.

De oplossing dient meteen na het verwijderen van de buitenverpakking te worden gebruikt. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, dient deze te worden gebruikt binnen 24 uur, inclusief de duur van de behandeling, na het toevoegen van de elektrolytoplossing aan de bufferoplossing.

De gereconstitueerde oplossing is voor éénmalig gebruik. Niet gebruiken indien de container beschadigd is of indien de oplossing niet helder is. Gooi ongebruikte oplossing direct na gebruik weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Vantive Belgium SRL, Boulevard d'Angleterre 2, 1420 Braine-l'Alleud, België

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

RVG 23960

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 1999

Datum van laatste verlenging: 15 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 september 2024.