

**Contra-indicaties**

Niet gebruiken bij sepsis, verminderde nierfunctie of zeer ernstig zieke patiënten

Zie rubriek 4.3.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Volulyte 6% oplossing voor infusie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1000 ml oplossing voor infusie bevat:

|   |         |
|---|---------|
| Poly(O-2-hydroxyethyl)zetmeel (Ph.Eur)            | 60,00 g |
| - Molaire substitutie 0,38 – 0,45                 |         |
| - Gemiddeld molecuulgewicht ( $M_w$ )= 130.000 Da |         |
| (geproduceerd uit waxy-maïszetmeel)               |         |
| Natriumacetaat trihydraat                         | 4,63 g  |
| Natriumchloride                                   | 6,02 g  |
| Kaliumchloride                                    | 0,30 g  |
| Magnesiumchloride hexahydraat                     | 0,30 g  |

Elektrolyten:

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| $\text{Na}^+$             | 137,0 mmol/l |
| $\text{K}^+$              | 4,0 mmol/l   |
| $\text{Mg}^{++}$          | 1,5 mmol/l   |
| $\text{Cl}^-$             | 110,0 mmol/l |
| $\text{CH}_3\text{COO}^-$ | 34,0 mmol/l  |

|                            |                   |
|----------------------------|-------------------|
| Theoretische osmolariteit: | 286,5 mosm/l      |
| Titreerbaar zuur:          | < 2,5 mmol NaOH/l |
| pH:                        | 5,7 – 6,5         |

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie

Een heldere tot licht troebele oplossing, kleurloos tot lichtgeel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van hypovolemie door acuut bloedverlies wanneer kristalloïden alleen niet voldoende worden geacht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor intraveneus gebruik als infusie.

**Het gebruik van HES moet beperkt worden tot de initiële fase van volumeresuscitatie met een maximaal tijdsinterval van 24 uur.**

De eerste 10-20 ml dienen langzaam en onder zorgvuldige monitoring van de patiënt te worden geïnfundeerd zodat een mogelijke anafylactische/anafylactoïde reactie zo snel mogelijk kan worden opgespoord.

De dagelijkse dosis en de infusiesnelheid hangen af van het bloedverlies van de patiënt, van het handhaven of herstel van de hemodynamiek en van de hemodilutie (verduunningseffect).

De maximale dagelijkse dosis is 30 ml/kg voor Volulyte.

De laagst mogelijke effectieve dosis moet worden gegeven. De behandeling moet begeleid worden door continue hemodynamische monitoring zodat de infusie gestaakt kan worden zodra de beoogde hemodynamische waarden zijn bereikt. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden.

Pediatrische patiënten:

De gegevens bij kinderen zijn beperkt en daarom wordt aanbevolen HES-producten niet te gebruiken bij deze populatie.

Zie rubriek 6.6 voor gebruiksinstructies.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- sepsis
- brandwonden
- verminderde nierfunctie of niervervangende therapie
- intracraniële bloeding of hersenbloeding
- zeer ernstig zieke patiënten (dit zijn doorgaans mensen die zijn opgenomen op de intensivereafdeling)
- hyperhydratie
- longoedeem
- dehydratie
- ernstige hyperkaliëmie
- ernstige hypernatriëmie of ernstige hyperchloremie
- ernstig verminderde leverfunctie
- congestief hartfalen

## Samenvatting van de productkenmerken

- ernstige coagulopathie
- patiënten met een orgaantransplantatie

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

Vanwege het risico op allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties dient de patiënt nauwlettend te worden gemonitord en dient de infusie op een lage snelheid te worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen en trauma:

Er is een gebrek aan overtuigende langetermijnveiligheidsgegevens bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij patiënten met een trauma. De verwachte voordelen van de behandeling dienen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de onzekerheid met betrekking tot de veiligheid op lange termijn. Andere beschikbare behandelingsopties dienen te worden overwogen.

De indicatie voor vervanging van het bloedvolume met HES dient zorgvuldig te worden overwogen en hemodynamische monitoring is noodzakelijk om het volume en de dosis te controleren (zie ook rubriek 4.2).

Volumeoverbelasting door overdosering of een te snelle infusie moet steeds worden vermeden. De dosering moet voorzichtig worden aangepast, vooral bij patiënten met longproblemen en hartcirculatiestoornissen. Serumelektrolyten, vochtbalans en nierfunctie dienen nauwlettend te worden gemonitord.

HES-producten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die niervervangende therapie krijgen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van HES moet worden stopgezet bij het eerste teken van nierschade.

Een verhoogde behoefte aan niervervangende therapie is gemeld tot 90 dagen na toediening van HES. Het wordt aanbevolen om de nierfunctie van patiënten gedurende minstens 90 dagen te monitoren.

Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie of bij patiënten met bloedstollingsstoornissen.

Ernstige hemodilutie als gevolg van hoge doses HES-oplossingen moet tevens worden vermeden bij de behandeling van hypovolemische patiënten.

In geval van herhaalde toediening moeten de bloedstollingsparameters nauwlettend worden gemonitord. Het gebruik van HES moet worden stopgezet bij het eerste teken van coagulopathie.

Vanwege het risico op overmatige bloeding wordt het gebruik van HES-producten niet aanbevolen bij patiënten die een openhartoperatie met cardiopulmonaire bypass ondergaan.

## Samenvatting van de productkenmerken

Bijzondere zorg moet in acht worden genomen bij patiënten met een ernstig verstoorde elektrolytenbalans, zoals hyperkaliëmie, hypernatriëmie, hypermagnesiëmie en hyperchloremie.

Bij metabole alkalose en klinische situaties waarbij alkalisering vermeden moet worden, moeten zoutoplossingen, zoals een gelijksoortig product met HES 130/0,4 in een 0,9% natriumchlorideoplossing verkozen worden boven alkaliserende oplossingen zoals Volulyte.

Pediatrische patiënten:

De gegevens bij kinderen zijn beperkt en daarom wordt aanbevolen HES-producten niet te gebruiken bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

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

Tot op heden zijn geen interacties met andere geneesmiddelen of voedingsmiddelen bekend.

Men dient rekening te houden met de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die kalium- of natriumretentie kunnen veroorzaken.

Raadpleeg rubriek 4.8 met betrekking tot de concentratie van serumamylase. Deze kan verhogen tijdens de toediening van hydroxyethylzetmeel en interfereren met de diagnose van pancreatitis.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Volulyte op de menselijke vruchtbaarheid. Bij humane therapeutische doses wijzen dieronderzoeken niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid, maar veranderingen in vruchtbaarheid zijn waargenomen bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3).

#### Zwangerschap

Er zijn voor Volulyte geen klinische gegevens beschikbaar over de blootstelling aan zwangere vrouwen.

Er zijn beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gebruik van een enkelvoudige dosis HES 130/0.4 (6%) bij zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan met spinale anesthesie. Er werd geen negatieve invloed van HES 130/0.4 (6%) in 0.9% natriumchloride aangetoond op de patiëntveiligheid; een negatieve invloed voor de pasgeborene werd eveneens niet gedetecteerd ( zie rubriek 5.1)

Onderzoek bij dieren met een gelijksoortig HES 130/0,4 bevattend product in een 0,9% natriumchlorideoplossing toont echter geen reproductieve toxiciteit bij humane therapeutische dosissen (zie rubriek 5.3).

Volulyte dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of hydroxyethylzetmeel bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van hydroxyethylzetmeel in melk is bij dieren niet onderzocht. Een beslissing over het voortzetten/stopzetten van de borstvoeding of over het voortzetten/stopzetten van de behandeling met Volulyte moet genomen worden, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Volulyte voor de vrouw.

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

Volulyte heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn ingedeeld in: 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  $< 1/1\ 000$ ), frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

*Zelden (bij hoge doses):* Afhankelijk van de dosering kunnen bloedstollingsstoornissen voorkomen bij toediening van hydroxyethylzetmeel.

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

*Zelden:* Geneesmiddelen die hydroxyethylzetmeel bevatten kunnen anafylactische/anafylactoïde reacties veroorzaken (hypersensitiviteit, matige influenza-achtige symptomen, bradycardie, tachycardie, bronchospasme, niet-cardiaal longoedeem). In geval van een intolerantiereactie moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en de gepaste medische urgentiebehandeling worden opgestart.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

*Vaak (dosisafhankelijk):* Een verlengde toediening van hoge doses hydroxyethylzetmeel kan pruritus (jeuk) veroorzaken, wat een bekende bijwerking is van hydroxyethylzetmelen. De jeuk kan pas weken na het laatste infuus optreden en kan maanden duren.

#### *Onderzoeken*

*Vaak (dosisafhankelijk):* De concentratie van serumamylase kan stijgen tijdens de toediening van hydroxyethylzetmeel en kan interfereren met de diagnose van pancreatitis. Door de vorming van een enzym-substraat-complex van amylase met hydroxyethylzetmeel kan het amylase verhoogd zijn ten gevolge van de trage eliminatie. Deze verhoogde amylasewaarde mag dus niet als pancreatitis worden geïnterpreteerd.

*Vaak (dosisafhankelijk):* Bij hoge doses kunnen de dilutie-effecten leiden tot een overeenkomstige verdunning van bloedbestanddelen zoals stollingsfactoren en andere plasmaproteïnen en tot een daling van de hematocrietwaarde.

#### *Lever en galaandoeningen*

## Samenvatting van de productkenmerken

frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Leverschade

### *Nier- en urinewegaandoeningen*

frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Nierschade

### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Zoals bij alle volumesubstituten kan een overdosering een overvulling van het vaatstelsel (bvb. longoedeem) veroorzaken. In dat geval moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, moet een diureticum worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Plasmasubstituten en plasmaproteïne fracties.

#### **ATC-code: B05AA07**

Volulyte is een artificieel colloïde voor volumevervanging waarvan het effect op de intravasculaire volume-expansie en op de hemodilutie afhangt van de molaire substitutie door hydroxyethylgroepen (0,4), het gemiddelde molecuulgewicht (130.000 Da), de concentratie (6%) alsook van de dosering en infusiesnelheid. Het hydroxyethylzetmeel (130/0,4) gebruikt in Volulyte is geproduceerd uit waxy-maïszetmeel en heeft een substitutiepatroon (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> ratio) van ongeveer 8-12.

Infusie van 500 ml van een gelijksoortig product met HES 130/0,4 (6%) in een 0,9% natriumchlorideoplossing gedurende 30 minuten bij vrijwilligers leidt tot een plateau-achtige niet-expansieve volumetoename met ongeveer 100% van het toegediende volume. Deze toename duurt ongeveer 4 tot 6 uur.

Isovolemische uitwisseling van bloed met HES 130/0,4 in een 0,9% natriumchlorideoplossing handhaaft het bloedvolume gedurende ten minste 6 uur.

Volulyte bevat de elektrolyten natrium (Na<sup>+</sup>), kalium (K<sup>+</sup>), magnesium (Mg<sup>++</sup>), chloride (Cl<sup>-</sup>) en acetaat (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) in een isotone samenstelling. Acetaat is een metaboliseerbaar anion dat in diverse organen wordt geoxideerd en een alkaliserend effect heeft.

Volulyte bevat een beperkte hoeveelheid van chloride en heeft bijgevolg een tegengestelde werking op de ontwikkeling van hyperchloremische metabole acidose,

met name wanneer infusen met een grote dosis benodigd zijn of bij patiënten die het risico lopen op het ontwikkelen van metabole acidose.

Bij hartchirurgie waren de chloridespiegels significant lager en te hoge basische concentraties bleken minder negatief te zijn voor Volulyte ten opzichte van HES 130/0,4 (6%) in een 0,9% natriumchlorideoplossing.

Pediatische patiënten: De gegevens bij kinderen zijn beperkt en daarom wordt aanbevolen HES-producten niet te gebruiken bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

#### Behandeling van zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan

Er zijn beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gebruik van een enkelvoudige dosis HES 130/0.4 (6%) in 0.9% natriumchloride bij zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan met spinale anesthesie. Het voorkomen van hypotensie was significant lager voor HES 130/0.4 (6%) in vergelijking met cristalloïde controle (36.6% vs 55.3%). In het algemeen toonde effectiviteitsevaluatie significante voordelen aan voor HES 130/0.4 (6%) in de preventie van hypotensie en in het optreden van ernstige hypotensie in vergelijking met cristalloïde controle.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van hydroxyethylzetmeel is complex en hangt af van het molecuulgewicht en vooral van de molaire substitutiegraad en het substitutiepatroon ( $C_2/C_6$  ratio). Na intraveneuze toediening worden de moleculen die kleiner zijn dan de drempel voor renale uitscheiding (60.000-70.000 Da) dadelijk uitgescheiden in de urine. Grotere moleculen worden door plasma  $\alpha$ -amylase gemetaboliseerd vooraleer de degradatieproducten renaal worden uitgescheiden.

Het gemiddelde *in vivo* molecuulgewicht van HES 130/0,4 in het plasma bedraagt 70.000 – 80.000 Da onmiddellijk na infusie en blijft gedurende de therapeutische periode boven de drempel voor renale uitscheiding.

Het distributievolume bedraagt ongeveer 5,9 liter. Na 30 minuten infusie bedraagt de plasmaconcentratie van HES 130/0,4 (6%) nog steeds 75% van de maximale concentratie. Na 6 uur is de plasmaconcentratie gedaald tot 14%. Na een éénmalige dosis van 500 ml hydroxyethylzetmeel keert de plasmaconcentratie na 24 uur bijna tot de uitgangswaarde terug.

De plasmaklaring bedraagt 31,4 ml/min bij toediening van 500 ml HES 130/0,4 (6%), met een AUC van 14,3 mg/ml h, wat wijst op een niet-lineaire farmacokinetiek. De plasmahalfwaardetijden bedragen  $t_{1/2\alpha} = 1,4$  h en  $t_{1/2\beta} = 12,1$  h bij een eenmalige toediening van 500 ml.

Gebruik van dezelfde dosis [500ml] bij personen met een stabiele matige tot ernstige nierinsufficiëntie geeft een matige toename van de AUC met een factor 1,7 (95% betrouwbaarheidslimieten 1,44 en 2,07) bij personen met een  $Cl_{Cr} < 50$  ml/min vergeleken met personen met een  $Cl_{Cr} > 50$  ml/min. De terminale halfwaardetijd en de piekconcentratie van hydroxyethylzetmeel worden niet beïnvloed door nierinsufficiëntie. Bij een  $Cl_{Cr} \geq 30$  ml/min kon 59% van het geneesmiddel in de urine worden teruggevonden, vs 51 % bij een  $Cl_{Cr}$  van 15 tot 30 ml/min.

Er trad geen significante accumulatie in het plasma op, zelfs niet na een dagelijkse toediening van 500 ml van een 10%-oplossing met hydroxyethylzetmeel 130/0,4 aan

## Samenvatting van de productkenmerken

vrijwilligers gedurende een periode van 10 dagen. In een experimenteel model met ratten, waarbij gedurende 18 dagen herhaalde doses van 0,7g HES 130/0,4/kg lichaamsgewicht per dag werden gegeven, was de weefselopslag 52 dagen na de laatste toediening 0,6% van de totale toegediende dosis.

In een verdere farmacokinetische studie, kregen 8 stabiele patiënten met eindstadium nierziekte (ESRD) die hemodialyse nodig hadden, een enkele dosis van 250ml (15g) HES 130/0.4 (6%). 3.6g (24%) van de HES dosis was geëlimineerd tijdens een 2 uur durende hemodialyse sessie (500 ml dialysaat per minuut, filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Duitsland). Na 24 uur was de gemiddelde HES plasmaconcentratie 0.7 mg/ml. Na 96 uur was de gemiddelde plasmaconcentratie van HES 0.25 mg/ml. HES 130/0.4 (6%) is gecontra-indiceerd bij patiënten die een dialyse behandeling ondergaan ( zie rubriek 4.3)

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### **Subchronische toxiciteit:**

De intraveneuze toediening van 9 g van het hydroxyethylzetmeel in Volulyte/kg lichaamsgewicht/dag bij ratten en honden gedurende 3 maanden gaf geen tekens van toxiciteit, behalve een toxiciteit veroorzaakt door de verhoogde belasting van de nieren en de lever, door de opname en metabolisatie van hydroxyethylzetmeel in het reticulo-endotheliaal systeem, leverparenchym en andere weefsels. Deze toxiciteit hangt samen met de niet-fysiologische omstandigheden van de dieren gedurende de testperiode.

De laagste toxische dosis ligt hoger dan 9 g van het hydroxyethylzetmeel aanwezig in Volulyte/kg lichaamsgewicht/dag. Dit is minstens 5 keer hoger dan de maximale therapeutische dosis voor mensen.

#### **Reproductietoxiciteit:**

Volulyte bezat geen teratogene eigenschappen bij ratten of konijnen. Embryoletale effecten zijn waargenomen bij konijnen bij 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) per kg lichaamsgewicht per dag. Bij ratten verlaagde een bolusinjectie van 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) per kg lichaamsgewicht per dag tijdens de dracht en tijdens het zogen het lichaamsgewicht van de jongen en induceerde ontwikkelingsvertragingen. Embryofoetotoxiciteit bij ratten en konijnen werd echter alleen waargenomen bij toxische dosisniveaus welke 2,8 keer groter waren dan de maximale humane therapeutische dosering.. Tekenen van te veel vocht werd bij de moederdieren waargenomen.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is alleen bij de hoogste dosis, een maternale toxische dosis van 5 g HES 130/0,4 per kg lichaamsgewicht, gegeven als bolus, een lichte afname van het aantal corpora lutea en implantatiesites en bijgevolg ook voor het gemiddeld aantal foetussen waargenomen. Deze dosis is 2,8 maal hoger dan de maximale humane therapeutische dosis.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS



Samenvatting van de productkenmerken

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH aanpassing)  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

## 6.3 Houdbaarheid

*a) Houdbaarheid van het product zoals verpakt voor verkoop:*

|               |        |
|---------------|--------|
| Glazen fles:  | 4 jaar |
| Freeflex-zak: | 3 jaar |
| KabiPac:      | 3 jaar |

*b) Houdbaarheid na de eerste opening van de verpakking :*

Het product moet onmiddellijk na opening worden gebruikt.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.  
Niet in de vriezer bewaren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type II glazen fles met een halobutyl rubberen sluiting en een aluminium dop:

1 x 250 ml, 10 x 250 ml; 1 x 500 ml, 10 x 500 ml

Polyolefine zak (Freeflex)  
met omzak

|                     |
|---------------------|
| 1, 20, 30 x 250 ml, |
| 35, 40 x 250 ml     |
| 1 15l, 20 x 500 ml; |

Polyethyleen fles (KabiPac)

|                        |
|------------------------|
| 1, 10, 20, 30 x 250 ml |
| 1, 10, 20 x 500 ml     |

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten gecommercialiseerd zijn

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Moet onmiddellijk na het openen van de fles of zak worden gebruikt.  
Alle ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

## Samenvatting van de productkenmerken

Alleen heldere oplossingen zonder aanwezigheid van deeltjes en onbeschadigde verpakkingen gebruiken.

Vóór gebruik de omzak verwijderen van de polyolefine (freeflex) zak.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.

Amersfoortseweg 10<sup>E</sup>

3712 BC Huis ter Heide

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

RVG 33457

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 2008

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 november 2018