

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OLICLINOMEL N7-1000E, emulsie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit geneesmiddel wordt geleverd in een 3-compartimentenzak.

Er zijn vier uitvoeringen verkrijgbaar, met de volgende verschillende volumes:

Compartiment	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
Lipidenemulsie	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
Aminozurenoplossing	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
Glucoseoplossing	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml

Samenstelling van een zak van 1000 ml

Actieve bestanddelen	Compartiment met 20% lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml) (200 ml)	Compartiment met 10% aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) (400 ml)	Compartiment met 40% glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) (400 ml)
Gezuiverde olijfolie + gezuiverde sojaolie*	40,00 g		
Alanine		8,28 g	
Arginine		4,60 g	
Glycine		4,12 g	
Histidine		1,92 g	
Isoleucine		2,40 g	
Leucine		2,92 g	
Lysine (als Lysinehydrochloride)		2,32 g (2,90 g)	
Methionine		1,60 g	
Fenylalanine		2,24 g	
Proline		2,72 g	
Serine		2,00 g	
Treonine		1,68 g	
Tryptofaan		0,72 g	
Tyrosine		0,16 g	
Valine		2,32 g	
Natriumacetaat.3H ₂ O		2,45 g	
Natriumglycerofosfaat.5H ₂ O		2,14 g	
O Kaliumchloride		1,79 g	
Magnesiumchloride.6H ₂ O		0,45 g	
Glucose (als Glucosemonohydraat)			160,00 g (176,00 g)
Calciumchloride.2H ₂ O			0,30 g

* Mengsel van gezuiverde olijfolie (ongeveer 80%) en gezuiverde sojaolie (ongeveer 20 %)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Nadat de inhoud van de drie compartimenten vermengd is, is de samenstelling van het ternaire mengsel voor de verschillende presentaties als volgt:

Per zak	1 liter	1,5 liter	2 liter	2,5 liter
Stikstof (g)	6,6	9,9	13,2	16,5
Aminozuren (g)	40	60	80	100
Glucose (g)	160	240	320	400
Lipiden (g)	40	60	80	100
Totaal calorieën (kcal)	1200	1800	2400	3000
Niet-proteïne-calorieën (kcal)	1040	1560	2080	2600
Glucosecalorieën (kcal)	640	960	1280	1600
Lipidecalorieën (kcal)	400	600	800	1000
Verhouding niet-proteïne-calorieën/stikstof (kcal/g N)	158	158	158	158
Natrium (mmol)	32	48	64	80
Kalium (mmol)	24	36	48	60
Magnesium (mmol)	2,2	3,3	4,4	5,5
Calcium (mmol)	2	3	4	5
Fosfaat (mmol)**	10	15	20	25
Acetaat (mmol)	57	86	114	143
Chloride (mmol)	48	72	96	120
pH	6	6	6	6
Osmolariteit (mosmol/l)	1450	1450	1450	1450

** Fosfaten geleverd door de lipidenemulsie inbegrepen

3. FARMACEUTISCHE VORM

Na reconstitutie:
Emulsie voor infusie.

Uiterlijk vóór reconstitutie:

- Het lipidecompartiment bevat een homogene vloeistof met melkachtig uiterlijk.
- De compartimenten met de oplossing van aminozuren en glucose zijn helder en kleurloos of lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Parenterale voeding voor volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar indien orale of enterale voeding onmogelijk, ontoereikend of gecontra-indiceerd is.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van het energieverbruik, de klinische toestand en het lichaamsgewicht van de patiënt en de mogelijkheid om de bestanddelen van OLICLINOMEL te metaboliseren evenals aanvullende energie of proteïnen die oraal/enteraal worden toegediend; rekening houdend hiermee moet het formaat van de zak worden gekozen.

De toediening van dit product kan worden voortgezet zolang de klinische toestand van de patiënt dit noodzakelijk maakt.

Maximale dagelijkse dosis:

De maximale dagelijkse dosis mag niet worden overschreden bij volwassenen en pediatrische patiënten. Vanwege de statische samenstelling van de meerkamerzak kan het zijn dat het niet mogelijk is om in alle voedingsbehoeften van de patiënt tegelijk te voorzien. Er kunnen klinische situaties zijn waarin patiënten hoeveelheden van voedingsstoffen nodig hebben die variëren naar gelang de samenstelling van de statische zak.

Volwassenen

Behoefte:

De gemiddelde stikstofbehoefte is 0,16 tot 0,35 g/kg/dag (ongeveer 1 tot 2 g aminozuren/kg/dag). De energiebehoefte verschilt naargelang de voedingstoestand van de patiënt en de mate van katabolisme. Dit is gemiddeld 20 tot 40 kcal/kg/dag.

Maximale dagelijkse dosis:

De maximale dagelijkse dosis wordt bepaald door de energiecomponent. De maximale dagelijkse dosis is 33 ml/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1,32 g aminozuren, 5,28 g glucose, 1,32 g lipiden, 1,06 mmol natrium en 0,79 mmol kalium per kg), bijvoorbeeld 2310 ml van de emulsie voor infusie voor een patiënt van 70 kg.

Adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar

Er is geen onderzoek onder pediatrische patiënten uitgevoerd.

Dosering:

De dosis is gebaseerd op vloeistofinname en dagelijkse stikstofbehoefte. Deze innames moeten worden aangepast aan de hydratiestatus van het kind.

De dagelijkse behoefte aan vocht, stikstof en energie neemt continu af met het stijgen van de leeftijd.

De richtlijnen voor de aanbevolen maximale infusiesnelheid per uur en het maximale volume per dag voor pediatrische patiënten zijn:

OLICLINOMEL N7-1000E:

Maximale dagelijkse dosis

Bestanddeel	2 tot 11 jaar		12 tot 18 jaar	
	Aanbevolen maximale dagelijkse dosis ^a	OLICLINOMEL N7E Maximale dagelijkse dosis ^b	Aanbevolen Maximale dagelijkse	OLICLINOMEL N7E Maximale dagelijkse dosis ^c

			dosis ^a	
Vocht (ml/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	36
Aminozuren (g/kg/d)	1 – 2 (tot 2,5)	1,8	1 – 2	1,4
Glucose (g/kg/d)	1,4 – 8,6	7,2	0,7 – 5,8	5,8
Lipiden (g/kg/d)	0,5 – 3	1,8	0,5 – 2 (tot 3)	1,4
Energie totaal (kcal/kg/d)	30-75	54,0	20-55	43,2
Natrium (mmol/kg/dag)	1-3	1,4	1-3	1,2
Kalium (mmol/kg/dag)	1-3	1,1	1-3	0,9

a: Aanbevolen waarden volgens de richtlijnen van 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: Magnesiumconcentratie is de beperkende factor voor de maximale dagelijkse dosis in de leeftijdsgroep van 2 tot 11 jaar

c: Glucoseconcentratie is de beperkende factor voor de maximale dagelijkse dosis in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar

Maximale snelheid per uur

Bestanddeel	2 tot 11 jaar		12 tot 18 jaar	
	Aanbevolen maximale snelheid per uur ^a	OLICLINOMEL N7E Maximale snelheid per uur ^b	Aanbevolen maximale snelheid per uur ^a	OLICLINOMEL N7E Maximale snelheid per uur ^b
Vocht (ml/kg/u)	n.v.t.	2,2	n.v.t.	1,5
Aminozuren (g/kg/u)	0,20	0,09	0,12	0,06
Glucose (g/kg/u)	0,36	0,35	0,24	0,24
Lipiden (g/kg/u)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Aanbevolen waarden volgens de richtlijnen van 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: Glucoseconcentratie is de beperkende factor voor de maximale snelheid per uur in beide leeftijdsgroepen.

Wijze en duur van toediening

Voor eenmalig gebruik.

Het wordt aanbevolen na opening van de zak, de inhoud onmiddellijk te gebruiken en niet te bewaren voor een volgende infusie.

Uiterlijk na reconstitutie: homogene vloeistof met melkachtig uiterlijk.

Zie rubriek 6.6. voor instructies voor de bereiding en verwerking van de emulsie voor infusie.

DOOR MIDDEL VAN INTRAVENEUZE TOEDIENING VIA EEN CENTRALE ADER (vanwege de hoge osmolariteit van OLICLINOMEL).

De aanbevolen duur van de infusie van parenterale voeding is tussen 12 en 24 uur.

De toedieningssnelheid moet worden aangepast op geleide van de toe te dienen dosis, de eigenschappen van het uiteindelijke te injecteren mengsel, de dagelijkse volume-inname en de duur van de infusie (zie rubriek 4.4.).

Normaal dient de toedieningssnelheid tijdens het eerste uur geleidelijk aan te worden verhoogd.

Maximale infusiesnelheid bij volwassenen:

Als algemene regel geldt dat niet meer mag worden toegediend dan 1,5 ml/kg/uur van deze emulsie voor infusie, d.w.z. 0,06 g aminozuren, 0,24 g glucose en 0,06 g lipiden per kg lichaamsgewicht per uur.

Als algemene regel geldt dat infusiesnelheden van 0,10 g/kg/uur aminozuren en/of 0,25 g/kg/uur glucose en/of 0,15 g/kg/uur lipiden niet overschreden mogen worden, behalve in speciale gevallen.

4.3. Contra-indicaties

OLICLINOMEL is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- bij premature pasgeborenen, zuigelingen en kinderen jonger dan 2 jaar, aangezien voor die groep de calorieën/stikstof-verhouding en energietoevoer ongeschikt zijn;
- overgevoeligheid voor ei-, soja- of pindaproteïnen, voor maïs/maïsproducten (zie rubriek 4.4), voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- congenitale afwijkingen in het aminozuurmetabolisme;
- ernstige hyperlipidemie of ernstige stoornissen van lipidestofwisseling die worden gekenmerkt door hypertriglyceridemie;
- ernstige hyperglykemie;
- pathologisch verhoogde plasmaconcentratie van natrium, kalium, magnesium, calcium en/of fosfor.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet toedienen via een perifere ader.

Een excessief snelle toediening van totale parenterale voedingsoplossingen, waaronder OLICLINOMEL kan leiden tot ernstige of fatale gevolgen.

De infusie moet onmiddellijk worden stopgezet als zich verschijnselen of symptomen van een allergische reactie (zoals zweten, koorts, rillingen, hoofdpijn, huiduitslag, dyspneu of bronchospasme) voordoen. Dit geneesmiddel bevat soja-olie en ei-fosfatide. Soja- en eiproteïnen kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Er zijn kruisovergevoeligheids-reacties waargenomen tussen soja- en pindaproteïnen.

OLICLINOMEL bevat glucose, die afkomstig is van maïs, wat overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken bij patiënten met een allergie voor maïs of maïsproducten (zie rubriek 4.3).

Specifieke klinische monitoring is vereist als een intraveneuze infusie begonnen wordt.

Ernstige afwijkingen in de water- en elektrolytenbalans, ernstige vloeistofoverbelasting en ernstige metabole stoornissen moeten worden gecorrigeerd alvorens de infusie te beginnen.

Ceftriaxon mag niet worden gemengd of tegelijkertijd worden toegediend met calciumbevattende intraveneuze oplossingen, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of verschillende infuusplaatsen. Ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen kunnen na elkaar worden toegediend indien er gebruik wordt gemaakt van infuuslijnen op verschillende plaatsen, indien de infuuslijnen worden vervangen of indien ze tussen de infusies grondig worden doorgespoeld met fysiologische zoutoplossing ter

voorkoming van precipitatie. Bij patiënten die continu een infuus met calciumbevattende TPV-vloeistoffen nodig hebben, kunnen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overwegen om gebruik te maken van andere antibacteriële behandelingen waarvoor een dergelijk risico op precipitatie niet geldt. Indien het gebruik van ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die continu voeding nodig hebben, kunnen TPV-oplossingen en ceftriaxon tegelijkertijd worden toegediend, zij het via verschillende infuuslijnen op verschillende plaatsen. Een andere mogelijkheid is het onderbreken van de infusie van TPV-vloeistof tijdens de periode van ceftriaxon-infusie, met inachtneming van het advies om tussen twee infusies de vloeistoflijnen door te spoelen (zie rubriek 4.5 en 6.2).

Bij patiënten die parenterale voeding kregen, is melding gemaakt van pulmonale vasculaire precipitaten met als gevolg longembolie en ademnood, in sommige gevallen met fatale afloop. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op vorming van calciumfosfaatneerslag (zie rubriek 6.2).

Tevens zijn er vermoedens van precipitaatvorming in de bloedstroom gemeld. Naast het inspecteren van de vloeistof dienen ook de infusieset en katheter periodiek op neerslag te worden gecontroleerd. Indien zich verschijnselen van ademnood voordoen, dient de infusie te worden stopgezet en dient er een medische evaluatie plaats te vinden.

Voeg geen andere geneesmiddelen of stoffen toe aan een van de componenten van de zak of aan de gereconstitueerde emulsie zonder eerst de verenigbaarheid ervan en de stabiliteit van het resulterende preparaat te bevestigen (in het bijzonder de stabiliteit van de lipidenemulsie). Vorming van neerslagen of destabilisatie van de lipidenemulsie kan resulteren in vasculaire occlusie. (zie rubrieken 6.2 en 6.6).

Infectie bij de vasculaire toegang en sepsis zijn complicaties die kunnen optreden bij patiënten die parenterale voeding krijgen, vooral in het geval van slecht onderhouden katheters, immunosuppressieve effecten van ziekten of medicijnen. Een zorgvuldige bewaking van tekenen en symptomen van koorts/rillingen, leukocytose, technische complicaties met het toegangsinstrument en hyperglykemie en laboratoriumtestuitslagen kan helpen bij het vroegtijdig herkennen van infecties. Patiënten die parenterale voeding nodig hebben zijn vaak vatbaar voor infectieuze complicaties vanwege ondervoeding en/of de onderliggende toestand van hun gezondheid. Het optreden van septische complicaties kan worden verminderd als er een verhoogde nadruk wordt gelegd op aseptische techniek bij het plaatsen van de katheter, het onderhoud en het op aseptische techniek bereiden van de voedingsformulering.

Tijdens de behandeling moeten de water- en elektrolytenbalans, de serumosmolariteit, de serumtriglyceriden, het zuur-base-evenwicht, het bloedglucose, de lever- en nierfunctietesten, bloedstollingstesten en het bloedbeeld, waaronder bloedplaatjes, worden gecontroleerd.

Metabole complicaties kunnen optreden als de voedingsinname niet is aangepast aan de behoeften van de patiënt of als de metabole capaciteit van een voedingscomponent niet nauwkeurig is beoordeeld. Metabole bijwerkingen kunnen optreden door de toediening van inadequate of overmatige voedingsstoffen of door een onjuiste samenstelling van een mengsel voor een bepaalde behoefte van de patiënt.

De triglycerideconcentraties in het serum en het vermogen van het lichaam om lipiden te verwerken, moeten regelmatig worden gecontroleerd.

De triglycerideconcentraties in het serum mogen tijdens de infusie 3 mmol/l niet overschrijden. Deze concentraties kunnen pas worden bepaald na een continue infusie gedurende minimum drie uur.

Indien een vermoeden bestaat van een abnormaal lipidenmetabolisme, wordt het aanbevolen dagelijks te testen door meting van de serumtriglyceriden na een periode van 5 tot 6 uur zonder toediening van lipiden. Bij volwassenen moet het serum binnen de 6 uur na stopzetting van de infusie met de lipiden-

emulsie weer helder zijn. De eerstvolgende infusie mag pas worden toegediend als de triglycerideconcentraties in het serum hun normale uitgangswaarde weer hebben bereikt.

Bij toediening van OLICLINOMEL of van gelijksoortige producten is vetoverbelastingssyndroom gerapporteerd. Een verminderde of beperkte mogelijkheid van het lichaam om lipiden uit OLICLINOMEL te metaboliseren, kan resulteren in een vetoverbelastingssyndroom, wat zich kan voordoen bij overdosering. De tekenen en symptomen van dit syndroom kunnen echter ook optreden als het product volgens de instructies wordt toegediend (zie ook rubriek 4.8).

In het geval van hyperglykemie moet de infusiesnelheid van OLICLINOMEL worden aangepast en/of moet insuline worden toegediend.

Wanneer supplementen worden toegevoegd, moet de eindosmolariteit van het mengsel vóór toediening worden bepaald. Het verkregen mengsel moet, afhankelijk van de eindosmolariteit, via een centrale of perifere ader worden toegediend. Als het uiteindelijke mengsel hypertoon is en via een perifere ader wordt toegediend, kan dit de ader irriteren.

Hoewel er een natuurlijke aanwezigheid van sporenelementen en vitamines in het product zit, is de mate hiervan ontoereikend om aan de lichaamsbehoefte te voldoen. Deze moeten worden toegevoegd zodat zich geen tekort kan ontwikkelen. Raadpleeg de instructies voor het bereiden van supplementen voor dit product (zie rubriek 6.6).

OLICLINOMEL moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan verhoogde osmolariteit, nierinsufficiëntie, hartfalen of longdisfunctie.

Het bijvoeden van ernstig ondervoede patiënten kan resulteren in het refeedingsyndroom dat wordt gekenmerkt door een intracellulaire verschuiving in kalium, fosfor en magnesium omdat de patiënt anabool actief wordt. Er kan zich tevens een thiaminetekort ontwikkelen en vocht worden vastgehouden. Deze complicaties kunnen worden voorkomen door een zorgvuldige bewaking en een langzame opbouw van de voedingsstoffen-inname terwijl overvoeding wordt vermeden. Dit syndroom is bij gelijksoortige producten waargenomen.

Sluit de zakken niet in serie aan om de mogelijkheid van een luchtembolie door achterblijvende lucht in de eerste zak te voorkomen.

Leverinsufficiëntie

Gebruik het product voorzichtig bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege het risico van het ontwikkelen of verergeren van neurologische stoornissen die met hyperammonieëmie verband houden. Regelmatige klinische testen en laboratoriumtesten zijn vereist, met name controle van de parameters van de leverfunctie, bloedglucose, elektrolyten en triglyceriden.

Nierinsufficiëntie

Gebruik het product voorzichtig bij patiënten met nierinsufficiëntie vooral als hyperkaliëmie aanwezig is vanwege het risico van het ontwikkelen of verergeren van metabole acidose en hyperazotemie als gevolg van een verstoring van de extra-renale klaring. Bij deze patiënten moeten vloeistoffen, triglyceriden en de elektrolytenstatus zorgvuldig worden bewaakt.

Hematologisch

Gebruik het product voorzichtig bij patiënten met bloedstollingsstoornissen en anemie. Bloedbeeld en stollingsparameters moeten zorgvuldig worden bewaakt.

Endocrien en stofwisseling

Gebruik het product voorzichtig bij patiënten met:

- Metabole acidose. Toediening van koolhydraten wordt niet geadviseerd bij melkzuuracidose. Regelmatige klinische testen en laboratoriumtesten zijn vereist.

- Diabetes mellitus. Houd toezicht op de glucoseconcentraties, glucosurie, ketonurie en pas, indien van toepassing, insulinedoseringen aan.
- Hyperlipidemie vanwege de aanwezigheid van lipiden in de emulsie voor infusie. Regelmatige klinische testen en laboratoriumtesten zijn vereist.
- Aminozuurstofwisselingsstoornissen.

Extravasatie

De katheterplaats moet regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van extravasatie. Als extravasatie optreedt, moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet, terwijl de ingebrachte katheter of canule op zijn plaats blijft voor onmiddellijke behandeling van de patiënt. Indien mogelijk, moet worden geaspireerd via de ingebrachte katheter/canule om de hoeveelheid vloeistof die in de weefsels aanwezig is te verminderen voordat de katheter/canule wordt verwijderd.

Afhankelijk van het geëxtravaseerde product (waaronder een of meerdere producten dat/die wordt/worden gemengd met OLICLINOMEL, indien van toepassing) en het stadium/de omvang van een letsel, moeten geschikte, specifieke maatregelen worden getroffen. Opties voor behandeling kunnen bestaan uit niet farmacologische, farmacologische en/of chirurgische interventie. Als verslechtering optreedt ter hoogte van het aangetaste gebied (aanhoudende pijn, necrose, ulceratie, vermoedelijk compartimentsyndroom), moet onmiddellijk chirurgie worden geraadpleegd. De plaats van extravasatie moet tijdens de eerste 24 uur minstens om de 4 uur worden gecontroleerd, daarna eenmaal daags. De infusie mag niet opnieuw worden gestart in dezelfde centrale ader.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij pediatrische toepassing:

Indien toegediend aan kinderen ouder dan 2 jaar, is het essentieel een zak te gebruiken met een volume dat overeenkomt met de dagelijkse dosering.

Suppletie van vitamines en sporenelementen is altijd vereist. Pediatrische formuleringen moeten worden gebruikt.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Precipitatie van ceftriaxon-calcium kan zich voordoen wanneer ceftriaxon wordt gemengd met calciumbevattende oplossingen in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Ceftriaxon mag niet worden gemengd of tegelijkertijd worden toegediend met calciumbevattende intraveneuze oplossingen, waaronder OLICLINOMEL, via dezelfde infuuslijn (bijvoorbeeld via de Y-plaats). Ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen mogen echter wel na elkaar worden toegediend indien de infuuslijnen tussen de infusies grondig worden doorgespoeld met een compatibele vloeistof (zie rubriek 4.4 en 6.2).

OLICLINOMEL bevat vitamine K, van nature aanwezig in lipidenemulsies. De hoeveelheid vitamine K in de aanbevolen doses OLICLINOMEL zal naar verwachting niet het effect van coumarinederivaten beïnvloeden.

Deze emulsie voor infusie mag niet tegelijkertijd met bloed worden toegediend via dezelfde infusielijn vanwege het risico op pseudoagglutinatie.

De lipiden in deze emulsie kunnen de resultaten van bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden (bijvoorbeeld bilirubine, lactaatdehydrogenase, zuurstofsaturatie, hemoglobinegehalte in het bloed) indien het bloedmonster wordt afgenomen voordat de lipiden geëlimineerd zijn (deze zijn in het algemeen geëlimineerd na een periode van 5 tot 6 uur zonder toediening van lipiden).

Vanwege de hoeveelheid kalium in OLICLINOMEL moet met patiënten die worden behandeld met kaliumsparende diuretica (b.v. amiloride, spironolacton, triamteren), angiotensine converterend

enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of de immunosuppressiva tacrolimus en cyclosporine voorzichtig te werk worden gegaan omwille van het risico op hyperkaliëmie.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn momenteel onvoldoende relevante klinische gegevens ter beschikking bij de mens om de mogelijke schadelijkheid van de bestanddelen van OLICLINOMEL die worden toegediend aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, te kunnen beoordelen.

Bij afwezigheid van deze gegevens moet de voorschrijvende arts de voordelen en de risico's afwegen alvorens te besluiten deze emulsie toe te dienen aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten bij het besturen van een voertuig of het bedienen van zware machines.

4.8. Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van oneigenlijk gebruik, zoals door overdosering en een excessief hoge infusiesnelheid (zie rubrieken 4.4. en 4.9.).

Bij de start van een infusie, vereisen abnormale tekenen en symptomen van een allergische reactie (bv. excessief zweten, rillingen, hoofdpijn, huiduitslag, dyspneu, bronchospasme) een onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

OLICLINOMEL N4-550E, N7-1000E en N8-800 zijn toegepast bij 286 patiënten in vier (4) klinische studies.

Drie (3) studies evalueerden het gebruiksgemak, de veiligheid en de nutritionele efficiëntie van het product. Twee van de drie studies waren open-label, niet-vergelijkende studies bij patiënten die een gastro-intestinale operatie ondergingen voor maagkanker. In deze studies kregen in totaal 36 patiënten tot 40 ml/kg/d verspreid over 5 dagen in een OLICLINOMEL N4-550E studie (N=20), en tot 36 ml/kg/d verspreid over 5 dagen in een OLICLINOMEL N7-1000E studie (N=16).

De derde studie was een gerandomiseerde, dubbel-blinde, actief gecontroleerde studie m.b.t. de werkzaamheid en veiligheid gevoerd met OLICLINOMEL N8-800 tot 40 ml/kg/d verspreid over 5 dagen bij 28 gehospitaliseerde patiënten met verschillende medische aandoeningen, die parenterale voeding vereisten (d.i. postoperationeel vasten, ernstige ondervoeding, onvoldoende of verboden enterale inname), geassocieerd met hartziekten, ademhalingsziekten, maag-darmziekten, metabole ziekten, zenuwstelselaandoeningen, infecties, nierziekten en neoplastische ziekten.,

De laatste studie was een gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde studie om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van OLICLINOMEL N4-550E bij 226 patiënten die werden toegelaten op een chirurgische dienst. Van deze patiënten onderging 86,3% een operatie (de meesten buikoperaties voor een maag-darmziekte). De behandelingen in deze studie waren ingesteld om 25 kcal/kg/d te voorzien, verspreid over 5 tot 14 dagen. De gepoolde gegevens van klinische studies en de post-marketing ervaring indiceren de volgende aan OLICLINOMEL gerelateerde bijwerkingen.

Stysteemorgaanklasse	Aanbevolen MedRA-term	Frequentie ^a
IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN	Overgevoeligheid	Soms ^b
	Bronchospasme (als uiting van overgevoeligheid)	Niet bekend ^c
LETSELS, INTOXICATIES EN	Vetoverbelastingssyndroom	Niet bekend ^c

VERRICHTINGS- EN ZENUWSTELSELAANDOENINGEN		
MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN	Tremor Diarree Braken Misselijkheid	Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Erytheem ^d Hyperhydrose	Niet bekend ^c Niet bekend ^c
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN	Pijn in armen en benen Spierspasmen	Niet bekend ^c Niet bekend ^c
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN	Oedeem op de infusieplaats / zwelling ^d Pijn op de infusieplaats ^d Extravasatie bij infusieplek Reacties op de infusieplaats Pyrexie Blaasjes op de infusieplaats ^d Malaise Rillingen Flebitis bij katheterlocatie ^d Gelocaliseerd oedeem ^d Perifeer oedeem ^d Warm aanvoelen ^d Ontsteking Necrose / ulcus op de infusieplaats ^d	Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c

a: frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

b: bijwerkingen die zijn gerapporteerd tijdens de klinische studies. Aan deze onderzoeken namen 286 patiënten deel.

c: bijwerkingen die zijn gerapporteerd tijdens de post-marketing ervaring met OLICLINOMEL.

d: bijwerkingen die geassocieerd kunnen worden met extravasatie

Klasse effecten

De volgende ongewenste effecten werden gerapporteerd met gelijkaardige producten:

- Vasculaire aandoeningen (frequentie niet bekend – kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Pulmonale vasculaire precipitaten (longembolie en ademnood) (zie rubriek 4.4).
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen (frequentie niet bekend): trombocytopenie
- Lever- en galaandoeningen (frequentie niet bekend): cholestase, hepatomegalie, geelzucht
- Immuunsysteemaandoeningen (frequentie niet bekend): overgevoeligheid
- Onderzoeken (frequentie niet bekend): gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd (waaronder aspartaataminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, transaminases verhoogd), bloedtriglyceriden verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd
- Nier- en urinewegaandoeningen (frequentie niet bekend): azotemie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

- Vetoverbelastingssyndroom

Bij toediening van OLICLINOMEL en/of van gelijksoortige producten is het vetoverbelastingssyndroom waargenomen. Dit kan worden veroorzaakt door inadequate toediening (bijvoorbeeld overdosering en/of infusiesnelheid hoger dan aanbevolen); de tekenen en symptomen

van dit syndroom kunnen echter ook bij aanvang van een infusie optreden wanneer het product volgens de instructies wordt toegediend. Het verminderde of beperkte vermogen van metabolisering van lipiden van OLICLINOMEL in combinatie met verlengde plasmaklaring kan leiden tot een “vetoverbelastingssyndroom”. Dit syndroom gaat gepaard met een plotselinge verslechtering van de klinische toestand van de patiënt en wordt gekenmerkt door bevindingen, zoals hyperlipidemie, koorts, levervetinfiltratie (hepatomegalie), verslechterende leverfunctie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, stollingsstoornissen en manifestaties van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld coma), die een ziekenhuisopname noodzakelijk maken. Doorgaans is het syndroom omkeerbaar wanneer de infusie van de lipidenemulsie wordt stopgezet.

Pediatrische patiënten

Gevalen van trombocytopenie zijn gemeld bij kinderen bij wie lipiden geïnfundeerd werden.

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 :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

In het geval van onjuiste toediening (overdosering en/of hogere infusiesnelheid dan aanbevolen) kunnen zich verschijnselen van hypervolemie en acidose voordoen.

Een excessief snelle toediening van totale parenterale voedingsoplossingen, waaronder OLICLINOMEL kan leiden tot ernstige of fatale gevolgen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Hyperglykemie, glucosurie en hyperosmolair syndroom kunnen zich ontwikkelen indien te veel glucose toegediend wordt.

Een excessief snelle infusie of toediening van een ongeschikt groot volume kan leiden tot misselijkheid, braken, rillingen, borstkaspijn, hoofdpijn, onregelmatige hartslag of tachycardie en stoornissen in de elektrolytenbalans. In dergelijke gevallen moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet.

Het verminderde of beperkte vermogen van metabolisering van lipiden kan leiden tot een zogenaamd “vetoverbelastingssyndroom”, waarvan de effecten gewoonlijk reversibel zijn als de infusie van de lipidenemulsie stopgezet wordt (zie ook rubriek 4.8).

In een aantal ernstige gevallen kan hemodialyse, hemofiltratie of hemodiafiltratie vereist zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: oplossing voor parenterale voeding/mengsels. ATC-code: B05 BA10.

Dit is een ternair mengsel waarmee de stikstof/energie-balans kan worden behouden van de stikstofbron (L-reeks-aminozuren) en energie in de vorm van glucose en essentiële vetzuren. Bovendien bevat deze formulering elektrolyten.

De aminozurenoplossing bevat 15 L-reeks-aminozuren (inclusief 8 essentiële aminozuren) die onmisbaar zijn voor de eiwitsynthese.

De aminozuren vertegenwoordigen eveneens een energiebron. Hun oxidatie leidt tot de uitscheiding van stikstof in de vorm van ureum.

Het profiel van de aminozuren is als volgt:

- essentiële aminozuren/totaal aminozuren: 40,5 %
- essentiële aminozuren (g)/totaal stikstof (g): 2,5
- aminozuren met vertakte keten/totaal aminozuren: 19 %

De koolhydratenbron is glucose (160 g/l).

De lipidenemulsie bevat een mengsel van gezuiverde olijfolie en gezuiverde sojaolie (verhouding 80/20), met ongeveer de volgende verdeling van vetzuren:

- 15 % verzadigde vetzuren
- 65 % enkelvoudig onverzadigde vetzuren
- 20 % meervoudig onverzadigde essentiële vetzuren

De verhouding fosfolipide/triglyceride bedraagt 0,06.

Het matige gehalte aan essentiële vetzuren verbetert de toestand van hun hogere afgeleiden en corrigeert tegelijkertijd een tekort aan essentiële vetzuren.

Olijfolie bevat een belangrijke hoeveelheid alfa-tocoferol wat, in combinatie met een lage inname van meervoudig onverzadigde essentiële vetzuren, bijdraagt tot een verbeterde vitamine E-status en een verlaagde lipideperoxidatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De bestanddelen van de emulsie voor infusie (aminozuren, elektrolyten, glucose, lipiden) worden op dezelfde wijze gedistribueerd, gemetaboliseerd en geëlimineerd als wanneer deze individueel zouden worden toegediend.

De farmacokinetische eigenschappen van intraveneus toegediende aminozuren zijn hoofdzakelijk dezelfde als die van aminozuren die worden aangevoerd via orale voeding. Aminozuren afkomstig van voedingseiwitten passeren echter eerst de vena portae alvorens de systemische bloedsomloop te bereiken.

De eliminatiesnelheid van de lipidenemulsie is afhankelijk van de partikelgrootte. Kleine lipidepartikels lijken de klaring te vertragen, terwijl zij de lipolyse door lypoproteïnolipase verhogen.

De grootte van de lipidepartikels in de emulsie in OLICLINOMEL ligt dicht bij de grootte van chylomicronen en daarom heeft deze emulsie een vergelijkbare eliminatiesnelheid.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen preklinisch onderzoek verricht met betrekking tot het eindproduct OLICLINOMEL.

Preklinisch onderzoek uitgevoerd met de oplossing van aminozuren en glucose in OLICLINOMEL in verschillende samenstellingen en concentraties heeft echter geen specifieke toxiciteit aangetoond.

Preklinische toxiciteitsstudies die uitgevoerd zijn met de lipidenemulsie in OLICLINOMEL, laten veranderingen zien die normaal worden gevonden bij een hoge inname van een lipidenemulsie: leververvetting, trombocytopenie en verhoogd cholesterol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Compartiment met de lipidenemulsie:

- gezuiverde eifosfatide;
- glycerol;
- natriumoleaat;
- natriumhydroxide (voor aanpassing van de zuurgraad);
- water voor injecties.

Compartiment met de aminozurenoplossing:

- ijsazijnzuur (voor aanpassing van de zuurgraad);
- water voor injecties.

Compartiment met de glucoseoplossing:

- zoutzuur (voor aanpassing van de zuurgraad);
- water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Voeg geen andere geneesmiddelen of stoffen toe aan een van de componenten van de zak of aan de gereconstitueerde emulsie zonder eerst de verenigbaarheid ervan en de stabiliteit van het resulterende preparaat te bevestigen (in het bijzonder de stabiliteit van de lipidenemulsie of vorming van precipitaten) (zie rubriek 6.6).

Zoals met elk parenteraal voedingsmengsel moet rekening worden gehouden met de verhoudingen van calcium en fosfaat. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat, in het bijzonder in de vorm van mineraalzouten, kan leiden tot de vorming van calciumfosfaatprecipitaten.

Onverenigbaarheid kan bijvoorbeeld worden veroorzaakt door een overmaat aan zuur (lage pH) of een te grote hoeveelheid bivalente kationen (Ca^{2+} en Mg^{2+}), waardoor de lipidenemulsie instabiel kan worden.

Ceftriaxon mag niet worden gemengd of tegelijkertijd worden toegediend met intraveneuze calciumbevattende oplossingen, waaronder OLICLINOMEL, via dezelfde infusielijn (bijvoorbeeld via een Y-connector) vanwege het risico van precipitatie van calciumzout van ceftriaxon (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Controleer de verenigbaarheid met oplossingen die tegelijk worden toegediend via dezelfde toedieningsset, katheter of canule.

Dien de oplossing niet toe vóór, tegelijk met of na de toediening van bloed via dezelfde apparatuur vanwege het risico op pseudoagglutinatie.

OLICLINOMEL bevat calciumionen die een extra risico inhouden voor coagulatieprecipitaten in met citraat geanticoaguleerd/gepreserveerd bloed of componenten.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar indien de omverpakking onbeschadigd is.

Het wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken nadat de niet-permanente lasnaden tussen de drie compartimenten verbroken zijn.

Het is echter aangetoond dat de gereconstitueerde emulsie stabiel blijft voor een duur van maximaal 7 dagen bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C, gevolgd door een maximum van 48 uur bij temperaturen beneden 25°C.

Na het toevoegen van supplementen (elektrolyten, organische fosfaten, sporenelementen, vitamines; zie rubriek 6.6.):

Voor specifieke mengsels is chemische en fysische “in-use” stabiliteit aangetoond voor een periode van 7 dagen bij 2°C tot 8°C, gevolgd door 48 uur beneden 25°C. Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na het toevoegen van supplementen worden gebruikt. Indien het mengsel niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de “in-use” bewaartermijn en -omstandigheden volledig voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de toevoegingen uitgevoerd zijn onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de beschermverpakking.

De zak bewaren in de kartonnen doos ter bescherming tegen licht.

Voor het bewaren van de gereconstitueerde emulsie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De zak met 3 compartimenten is een meerlagige plastic zak. De binnenste laag (contactlaag) van het materiaal waarvan de zak vervaardigd is, bestaat uit een mengsel van polyolefine copolymeren en is verenigbaar met aminozurenoplossingen, glucoseoplossingen en lipidenemulsies. De andere lagen zijn vervaardigd van EVA [poly(ethyleen-vinylacetaat)] en een copolyester.

De zak is verpakt in een zuurstofdichte omverpakking, die een sachet met een zuurstofabsorbeerder bevat.

Het glucosecompartiment is uitgerust met een injectiepoort om supplementen toe te voegen.

Het aminozurencompartiment is uitgerust met een toedieningspoort voor inbrenging van de spike van de infusieset.

Na het verbreken van de lasnaden is de capaciteit van de zak voldoende groot om vitamines, elektrolyten en sporenelementen toe te voegen.

Verpakkingsgroottes:

1000 ml in een 3-compartimentenzak (400 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 400 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 200 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
6 eenheden/doos

1000 ml in een 3-compartimentenzak (400 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 400 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 200 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
1 zak

1500 ml in een 3-compartimentenzak (600 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 600 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 300 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
4 eenheden/doos

1500 ml in een 3-compartimentenzak (600 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 600 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 300 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
1 zak

2000 ml in een 3-compartimentenzak (800 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 800 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 400 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
4 eenheden/doos

2000 ml in een 3-compartimentenzak (800 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 800 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 400 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
1 zak

2500 ml in een 3-compartimentenzak (1000 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 1000 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 500 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
2 eenheden/doos

2500 ml in een 3-compartimentenzak (1000 ml 10 % aminozurenoplossing (overeenkomend met 10 g/100 ml) + 1000 ml 40 % glucoseoplossing (overeenkomend met 40 g/100 ml) + 500 ml 20 % lipidenemulsie (overeenkomend met 20 g/100 ml))
1 zak

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes op de markt worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

a. *Om te openen:*

- Scheur de omverpakking open.
- Werp, indien aanwezig, de zuurstofabsorbeerder weg na het verwijderen van de omverpakking.
- Controleer of de zak en de niet-permanente lasnaden intact zijn.

De zak mag uitsluitend worden gebruikt indien deze onbeschadigd is, de niet-permanente lasnaden intact zijn (d.w.z. de inhoud van de drie compartimenten is niet gemengd), en de aminozuren- en glucoseoplossingen helder, kleurloos of lichtgeel zijn, praktisch vrij van zichtbare deeltjes zijn en als de lipidenemulsie een homogene vloeistof is met een melkachtig uiterlijk.

b. Om de oplossingen en de emulsie te mengen:

Zorg ervoor dat het product op kamertemperatuur is als u de niet-permanente lasnaden verbreekt.

Rol de zak met de hand op, waarbij u aan de bovenkant van de zak begint (aan het ophangoogje). De niet-permanente lasnaden verdwijnen nu vanaf de kant bij de poorten. Rol verder op tot de lasnaden tot halverwege de zak open zijn. Meng de inhoud door de zak minstens driemaal om te keren.

c. Voorbereiding van de infusie:

Werk steeds onder aseptische condities.

Hang de zak omhoog.

Verwijder de plastic beschermdop van de toedieningspoort.

Breng de spike van de infusieset stevig in de toedieningspoort in.

d. Toevoegingen:

De zak heeft voldoende capaciteit voor supplementen als vitamines, elektrolyten en sporenelementen. Elk supplement (inclusief vitamines) kan aan het gereconstitueerde mengsel worden toegevoegd (nadat de niet-permanente lasnaden verbroken zijn en de inhoud van de drie compartimenten vermengd is).

Vitamines kunnen ook worden toegevoegd aan het compartiment met glucoseoplossing voordat het mengsel gereconstitueerd wordt (vóór opening van de niet-permanente lasnaden en vóór menging van de oplossingen en de emulsie).

Wanneer supplementen worden toegevoegd, moet de eindosmolariteit van het mengsel vóór toediening via een perifere ader worden bepaald.

OLICLINOMEL kan worden aangevuld met:

- elektrolyten: er moet rekening gehouden worden met de elektrolyten die reeds aanwezig zijn in het product; de stabiliteit is aangetoond tot een totale hoeveelheid van 150 mmol natrium, 150 mmol kalium, 5,6 mmol magnesium en 5 mmol calcium per liter van het ternaire mengsel.
- organische fosfaten: de stabiliteit is aangetoond voor toevoegingen tot 15 mmol per zak.
- sporenelementen en vitamines: het mengsel is stabiel gebleken met commercieel verkrijgbare vitaminepreparaten en sporenelementen (die tot 1 mg ijzer bevatten).

Verenigbaarheid met andere supplementen is op aanvraag beschikbaar.

Supplementen moeten door gekwalificeerd personeel worden toegevoegd onder aseptische omstandigheden.

Deze toevoegingen worden via de injectiepoort met behulp van een naald uitgevoerd:

- Bereid de injectiepoort voor.
- Prik de injectiepoort aan en injecteer het supplement.
- Meng vervolgens de inhoud van de zak en de supplementen.

e. Toediening:

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Dien het product uitsluitend toe nadat de niet-permanente lasnaden tussen de drie compartimenten verbroken zijn en de inhoud van de drie compartimenten vermengd is.

Zorg ervoor dat de uiteindelijke emulsie voor infusie geen sporen van fase-separatie vertoont.

Na het openen van de zak moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt en mag de zak nooit worden bewaard voor een latere infusie.

Sluit geen gedeeltelijk gebruikte zak aan.

De zakken niet in serieverbinding gebruiken om het risico op gasembolie als gevolg van aanwezige lucht in de eerste zak te voorkomen.

Elk niet-gebruikt product, afvalmateriaal en gebruikte hulpmiddelen moeten worden weggegooid.

Bewaar geen gedeeltelijk gebruikte zakken en vernietig alle gebruikte hulpmiddelen na gebruik.

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

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, België

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

1000 ml: BE232994

1500 ml: BE234412

2000 ml: BE234455

2500 ml: BE234561

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2002

Datum van laatste hernieuwing: 08 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2020