

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron B. Braun 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat:
1 mg granisetron (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat tot 4,5 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

Heldere en kleurloze oplossing.

De pH van de oplossing is ingesteld op 5 (grenzen 4-6), osmolaliteit bedraagt 318 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron B. Braun is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van

- acute misselijkheid en acuut braken ten gevolge van chemotherapie en bestraling;
- postoperatieve misselijkheid en braken.

Granisetron B. Braun is geïndiceerd voor de preventie van uitgesteld misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie en bestraling.

Granisetron B. Braun is geïndiceerd voor kinderen van 2 jaar en ouder voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Door chemotherapie en bestraling opgewekte misselijkheid en braken

Preventie (acute en uitgestelde misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) Granisetron B. Braun dient te worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie of 5 minuten vóór aanvang van de chemotherapie als een verdunde intraveneuze infusie. De oplossing moet tot 5 ml per mg worden verdund.

Behandeling (acute misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) Granisetron B. Braun dient te worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie of als een verdunde intraveneuze infusie die over 5 minuten wordt toegediend. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg. Verdere onderhoudsdoses van Granisetron B. Braun mogen met tussenposes van ten minste 10 minuten worden toegediend. Over een periode van 24 uur mag niet meer dan maximaal 9 mg worden toegediend.

Combinatie met adrenocorticale steroïde

De werkzaamheid van parenterale granisetron kan worden verhoogd door toediening van een extra intraveneuze dosis adrenocorticale steroïde, bijv. door vóór aanvang van de cytostatische behandeling 8-20 mg dexamethason toe te dienen of door vóór aanvang van de behandeling en kort na het einde van de chemotherapie 250 mg methylprednisolon toe te dienen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Granisetron B. Braun bij kinderen van 2 jaar en ouder is goed vastgesteld voor de preventie en behandeling (controle) van acute misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie en de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie. Een dosis van 10-40 µg/kg lichaamsgewicht (tot 3 mg) dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie, verdund in 10-30 ml infusievloeistof, en vóór aanvang van de chemotherapie over 5 minuten te worden toegediend. Indien nodig mag binnen een periode van 24 uur één extra dosis worden toegediend. Deze extra dosis mag pas worden toegediend als ten minste 10 minuten zijn verstreken sinds de eerste infusie.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Er moet een dosis van 1 mg (10 µg/kg) Granisetron B. Braun worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie. Over een periode van 24 uur mag niet meer dan maximaal 3 mg Granisetron B. Braun worden toegediend.

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken mag anesthesie pas worden toegepast als de toediening van Granisetron B. Braun voltooid is.

Pediatrische patiënten

De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over de dosering. Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van het concentraat voor oplossing voor injectie of infusie aan kinderen aan te bevelen voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Speciale populaties

Ouderen en nierdisfunctie

Er zijn geen speciaal voorzorgsmaatregelen wanneer dit product wordt gebruikt voor oudere patiënten of patiënten met nier- of leverdisfunctie.

Leverdisfunctie

Er is op dit moment geen bewijs dat patiënten met een leverdisfunctie meer bijwerkingen zouden hebben. Hoewel de dosis niet hoeft te worden aangepast, moet granisetron op basis van de kinetische gegevens bij deze patiënten met een zekere mate van voorzichtigheid

worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Toediening geschiedt als een langzame intraveneuze injectie (over 30 seconden) of als een intraveneuze injectie verdund in 20 tot 50 ml infusievloeistof en toegediend over 5 minuten.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het verdunnen van het geneesmiddel voordat het wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien granisetron de motiliteit van het onderste deel van de darm kan verminderen, moeten patiënten met tekenen van subacute darmobstructie na toediening van het geneesmiddel regelmatig worden gecontroleerd.

Net als voor andere 5-HT₃-antagonisten, zijn voor granisetron veranderingen in het ECG gerapporteerd, met inbegrip van verlenging van het QT-interval. Voor patiënten met reeds bestaande aritmieën of hartgeleidingsstoornissen kan dit klinische gevolgen hebben. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiale comorbiditeiten die cardiotoxische chemotherapie krijgen en/of concomitante elektrolytafwijkingen hebben (zie rubriek 4.5).

Er is kruisgevoeligheid gerapporteerd tussen 5-HT₃-antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron).

Dit geneesmiddel bevat maximaal 4,5 mg natrium per 1 ml oplossing. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Serotoninesyndroom

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Passende observatie van patiënten met serotoninesyndroom-achtige verschijnselen wordt geadviseerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen (zoals SSRI's en SNRI's)

Er zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Net als voor andere 5-HT₃-antagonisten, zijn voor granisetron gevallen gerapporteerd met veranderingen in het ECG, met inbegrip van verlenging van het QT-interval. Voor patiënten die momenteel worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en/of aritmogeen zijn, kan dit klinische gevolgen hebben (zie rubriek 4.4).

In onderzoeken met gezonde vrijwilligers is geen bewijs gevonden van enige interactie tussen granisetron en benzodiazepinen (lorazepam), neuroleptica (haloperidol) of middelen tegen

overtollig maagzuur (cimetidine). Bovendien vertoont granisetron geen duidelijke interactie met emetogene chemotherapieën tegen kanker.

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken verricht bij geanestheerde patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie paragraaf 5.3). Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van granisetron tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of granisetron of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in moedermelk. Als voorzorgsmaatregel dient het geven van borstvoeding te worden afgeraden tijdens de behandeling met Granisetron B. Braun.

Vruchtbaarheid

In ratten werden geen schadelijke effecten van granisetron op de reproductie of vruchtbaarheid waargenomen.

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

Het is niet te verwachten dat Granisetron B. Braun invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen van Granisetron B. Braun zijn hoofdpijn en constipatie, die van voorbijgaande aard kunnen zijn. Veranderingen in het ECG, zoals verlenging van het QT-interval, zijn gemeld met het gebruik van Granisetron B. Braun (zie paragraaf 4.4 en 4.5).

Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

De volgende tabel met bijwerkingen is gebaseerd op gegevens van klinisch onderzoek en postmarketinggegevens met betrekking tot granisetron en andere 5-HT₃-antagonisten.

De frequentie categorieën zijn als volgt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Overgevoeligheidsreacties, bijv. anafylaxie, urticaria
Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Soms</i>	Extrapyramidale reacties Serotoninesyndroom
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Verlenging QT-interval
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Constipatie
<i>Vaak</i>	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Verhoogde hepatische transaminasen*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms</i>	Uitslag

*Deed zich met een vergelijkbare frequentie voor bij patiënten die een vergelijkbare behandeling ondergingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Net als voor andere 5-HT₃-antagonisten, zijn voor granisetron veranderingen in het ECG gerapporteerd, met inbegrip van verlenging van het QT-interval (zie paragraaf 4.4 en 4.5).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor Granisetron B. Braun. In geval van overdosering met de injectie dient een symptomatische behandeling te worden ingezet. Doses tot 38,5 mg granisetron als één injectie zijn gerapporteerd met symptomen van lichte hoofdpijn maar geen andere gemelde sequelae.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiemetica en anti-nauseants, serotonine (5-HT₃)-antagonisten.
ATC code: A04AA02

Neurologische mechanismen, door serotonine opgewekte misselijkheid en braken

Serotonine is de belangrijkste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor het ontstaan van braken na chemotherapie of bestraling. De 5-HT₃-receptoren bevinden zich op drie locaties: uiteinden van de nervus vagus in het maag-darmkanaal en chemoreceptor triggerzones in de *area postrema* en de *nucleus tractus solitarius* van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptor triggerzones bevinden zich aan het caudale eind van het vierde ventrikel (*area postrema*). Deze structuur heeft geen effectieve bloedbarrière en detecteert emetica in de bloedcirculatie en de cerebrospinale vloeistof. Het braakcentrum bevindt zich in de medullaire structuren in de hersenstam. Het ontvangt in hoge mate input van de chemoreceptor triggerzones en vagale en sympathische input van de darmen.

Na blootstelling aan straling of katatoxische stoffen wordt serotonine (5-HT) vrijgegeven uit enterochromaffine cellen in het slijmvlies van de dunne darm die zich naast de vagale afferente neuronen bevinden waarop de 5-HT₃-receptoren zitten. De vrijgegeven serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT₃-receptoren hetgeen uiteindelijk leidt tot een hevige emetische respons die wordt gemedieerd via de chemoreceptor triggerzone in de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

Granisetron B. Braun is een krachtig anti-emeticum en zeer selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptoren. Binding studies met radioliganden hebben aangetoond dat Granisetron B. Braun verwaarloosbare affiniteit voor andere receptortypen heeft met inbegrip van 5-HT en dopamine D2 bindingsplaatsen.

Door chemotherapie en bestraling geïnduceerde misselijkheid en braken

Van intraveneus toegediende granisetron is aangetoond dat het misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie voor kanker kan voorkomen bij volwassenen en kinderen van 2 tot 16 jaar.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Van intraveneus toegediende granisetron is aangetoond dat het werkzaam is voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Door chemotherapie en bestraling geïnduceerde misselijkheid en braken

Van intraveneus toegediende granisetron is aangetoond dat het misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie voor kanker kan voorkomen bij volwassenen en kinderen van 2 tot 16 jaar.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Van intraveneus toegediende granisetron is aangetoond dat het werkzaam is voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Er is melding gemaakt van interactie met neurotrope en andere actieve stoffen via de werking op cytochroom P450 (zie rubriek 4.5).

In vitro-onderzoek heeft aangetoond dat de cytochroom P450 subfamilie 3A4 (betrokken bij de omzetting van enkele van de belangrijkste narcotica) niet door granisetron wordt gemodificeerd. Hoewel van ketaconazol werd aangetoond dat het de ringoxidatie van granisetron *in vitro* remt, wordt deze werking niet klinisch relevant beschouwd.

Hoewel verlenging van het QT-interval is waargenomen bij gebruik van 5-HT₃-receptorantagonisten (zie paragraaf 4.4), komt dit effect zo weinig voor en is het zo klein dat het geen klinische significantie heeft bij normale patiënten. Niettemin verdient het aanbeveling het ECG en klinische afwijkingen in de gaten te houden wanneer patiënten tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie paragraaf 4.5).

Gebruik bij kinderen

Klinische toepassing van granisetron werd gemeld door Candiotti et al. In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen werden 157 kinderen van 2 tot 16 jaar geëvalueerd die een electieve operatieve ingreep ondergingen. Bij de meeste patiënten werd postoperatieve misselijkheid en braken gedurende de eerste 2 uur na de ingreep volledig onder controle gehouden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van oraal toegediende granisetron zijn lineair tot 2,5 maal de aanbevolen dosis voor volwassenen. Uit het uitgebreide dosisbepalende programma blijkt duidelijk dat de anti-emetische werkzaamheid niet feilloos gecorreleerd is met de toegediende doses of de plasmaconcentraties van granisetron.

Een viervoudige toename in de initiële profylactische dosis granisetron maakte geen verschil met betrekking tot het percentage patiënten dat een respons vertoonde op de behandeling of op de duur waarover de symptomen onder controle werden gehouden.

Verdeling

Granisetron wordt uitgebreid gedistribueerd, met een gemiddeld verdelingsvolume van ongeveer 3 l/kg. De plasma eiwitbinding is ongeveer 65%.

Biotransformatie

Granisetron wordt voornamelijk in de lever omgezet door oxidatie gevolgd door conjugatie. De belangrijkste metabolieten zijn 7-OH-granisetron en de sulfaat- en glycuronideconjugaten. Hoewel anti-emetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline N-desmethyl granisetron, is het onwaarschijnlijk dat deze significant bijdragen aan de farmacologische activiteit van granisetron bij de mens.

In vitro microsomale leveronderzoeken hebben aangetoond dat het belangrijkste metabole mechanisme van granisetron wordt geremd door ketoconazol; dit suggereert dat het metabolisme wordt gemedieerd door de cytochroom P450 3A-subfamilie (zie paragraaf 4.5).

Uitscheiding

Klaring gebeurt voornamelijk via levermetabolisme. De uitscheiding in de urine van onveranderd granisetron is gemiddeld 12% van de dosis terwijl 47% van de dosis als metabolieten wordt uitgescheiden. De rest wordt via de feces uitgescheiden als metabolieten.

Gemiddelde plasma halfwaardetijd bij patiënten na orale en intraveneuze toediening is ongeveer 9 uur, met een brede variabiliteit tussen de proefpersonen.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Nierfalen

Bij patiënten met ernstig nierfalen geven de gegevens aan dat de farmacokinetische parameters na één enkele intraveneuze dosis in het algemeen hetzelfde zijn als die bij normale patiënten.

Leverdisfunctie

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen als gevolg van een neoplastische leveraandoening was de totale plasma klaring van een intraveneuze dosis ongeveer gehalveerd vergeleken bij patiënten zonder leveraandoeningen. Ondanks deze veranderingen is er geen dosisaanpassing nodig (zie paragraaf 4.2).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten vielen de farmacokinetische parameters na één enkele intraveneuze dosis binnen het bereik dat bij niet-oudere patiënten wordt aangetroffen.

Pediatrische populatie

Bij kinderen waren de farmacokinetische parameters na één enkele intraveneuze dosis vergelijkbaar met die van volwassenen wanneer de geschikte parameters (distributievolume, totale plasmaklaring) werden genormaliseerd op basis van lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Carcinogeniciteitsonderzoeken hebben geen speciaal risico laten zien voor mensen bij gebruik van het geneesmiddel in de aanbevolen humane doses. Wanneer het geneesmiddel echter in hogere doses en over een langere periode wordt toegediend, kan het risico van carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een studie op gekloonde ionenkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond dat Granisetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van HERG kaliumkanalen. Het bleek dat Granisetron zowel de natrium als de kaliumkanalen kan blokkeren, welke een potentieel effect hebben op depolarisatie en repolarisatie door verlenging van de PR, QRS en QT intervallen. Deze gegevens verduidelijken de moleculaire mechanismen waarbij sommige van de veranderingen in het ECG optreden (met name verlenging van het QT- en QRS-interval) bij gebruik van geneesmiddelen van deze klasse. De hartfrequentie, bloeddruk en het ECG-spoor worden echter niet gemodificeerd. Indien deze veranderingen optreden zijn ze in het algemeen zonder klinische betekenis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Citroenzuur monohydraat
Natriumhydroxide (voor pH bijstelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen uitgezonderd de producten vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Het geneesmiddel dient onmiddellijk na opening gebruikt te worden. Alleen voor éénmalig gebruik. Alle resterende vloeistof weggooien.

Na Verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C bij normale binnenverlichting beschermd tegen direct zonlicht. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het verdunde product opgeslagen wordt, dienen de verdunningen plaats te vinden onder geschikte aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities na verdunning.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen; inhoud van 1 en 3 ml.

Verpakkingsgroottes: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 3 ml en 10 x 3 ml

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiden van de infusie

Volwassenen: De inhoud van een 1 ml ampul kan verdund worden tot een volume van 5 ml; de inhoud van een 3 ml ampul kan verdund worden tot een volume van 15 ml.

Granisetron B. Braun kan ook verdund worden in 20 tot 50 ml verenigbare infusievloeistof en vervolgens gedurende 5 minuten als een intraveneuze infusie gegeven worden in één van de volgende oplossingen:

0,9% g/v natriumchloride injectie

0,18% g/v natriumchloride en 4% glucose injectie

5% g/v glucose injectie

Hartmann's oplossing

1,87% g/v natriumlactaat injectie

10% mannitol injectie
1,4% g/v natriumwaterstofcarbonaat injectie
2,74% g/v natriumwaterstofcarbonaat injectie
4,2% g/v natriumwaterstofcarbonaat injectie

Geen andere vloeistoffen mogen gebruikt worden.

Kinderen van 2 jaar en ouder: om de dosis 10 – 40 µg/kg te bereiden, dient het geschikte hoeveelheid volume opgezogen te worden en verdund te worden met infusievloeistof (zoals voor volwassenen) tot een totaal volume van 10 tot 30 ml.

Als algemene voorzorgsmaatregel dient Granisetron B. Braun niet in een oplossing gemengd te worden met andere geneesmiddelen.

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

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:
34209 Melsungen, Duitsland

Telefoon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

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

RVG 100080

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

16 september 2008 / 11 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 15 februari 2017