

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron-hameln 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is granisetron.

1 ml concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat:

1,12 mg granisetronhydrochloride overeenkomend met 1 mg granisetron.

3 ml concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat:

3,36 mg granisetronhydrochloride overeenkomend met 3 mg granisetron.

Dit geneesmiddel bevat:

- 27,7 mg (of 1,2 mmol) natrium per 1 ml ampul, overeenkomend met 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- 83,1 mg (of 3,6 mmol) natrium per 3 ml ampul, overeenkomend met 4,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

De oplossing voor injectie of infusie is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron-hameln is geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie en behandeling van

- acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie,
- postoperatieve misselijkheid en braken.

Granisetron-hameln is geïndiceerd voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken geassocieerd met chemo- en radiotherapie.

Granisetron-hameln is geïndiceerd bij kinderen van 2 jaar en ouder voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Misselijkheid en braken geïnduceerd door chemo- en radiotherapie (CINV en RINV)

Preventie (acute en vertraagde misselijkheid en braken)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) Granisetron-hameln oplossing voor injectie dient, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, 5 minuten voor de start van chemotherapie te worden toegediend. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg.

Behandeling (acute misselijkheid en braken)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) granisetron dient, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, in 5 minuten te worden toegediend. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg. Verdere onderhoudsdoses granisetron kunnen worden toegediend met een interval van ten minste 10 minuten. De maximale dosis die mag worden toegediend dient niet meer te zijn dan 9 mg gedurende 24 uur.

Combinatie met een adrenocorticoïd

De werkzaamheid van parenterale granisetron kan worden versterkt door een additionele intraveneuze dosis van een adrenocorticoïd, bijvoorbeeld door 8-20 mg dexamethason toegediend voor aanvang van de therapie met cytostatica of door 250 mg methylprednisolon toegediend voor aanvang en kort na afloop van de chemotherapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van granisetron bij kinderen van 2 jaar en ouder zijn vastgesteld voor de preventie en de behandeling (controle) van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie. Een dosis van 10-40 µg/kg lichaamsgewicht (maximaal 3 mg) dient te worden toegediend middels een intraveneuze infusie, verdund in 10-30 ml infusievloeistof en moet voor de start van chemotherapie in 5 minuten toegediend worden. Eén additionele dosis kan, indien nodig, worden toegediend binnen een periode van 24 uur. Deze additionele dosis mag niet toegediend worden binnen een periode van 10 minuten na de initiële infusie.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Een dosis van 1 mg (10 µg/kg) Granisetron-hameln dient middels een langzame intraveneuze injectie te worden toegediend. De maximale dosis van toegediend Granisetron-hameln dient niet meer te zijn dan 3 mg gedurende 24 uur.

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken moet de toediening beëindigd zijn vóór de inductie van anesthesie.

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan. Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van de oplossing voor injectie te kunnen aanbevelen voor de preventie en de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen en verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist voor oudere patiënten of patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er is tot nu toe geen bewijs voor een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij patiënten met leveraandoeningen. Op basis van de kinetiek, dient granisetron te worden gebruikt met een zekere voorzichtigheid in deze patiëntengroep, hoewel er geen doseringsaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Toediening kan als langzame intraveneuze injectie (in 30 seconden) of als een intraveneuze infusie opgelost in 20 tot 50 ml infusievloeistof en toegediend in 5 minuten.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien granisetron de beweeglijkheid van het onderste gedeelte van de darmen kan verminderen, dienen patiënten met verschijnselen van een subacute darmobstructie na toediening nauwlettend te worden gevolgd.

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-intervalverlenging, gemeld met granisetron. Bij patiënten met reeds bestaande aritmieën of cardiale geleidingsstoornissen kan dit klinische consequenties hebben. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met cardiale comorbiditeiten, bij patiënten die cardiotoxische chemotherapie krijgen en/of gelijktijdig elektrolytenafwijkingen hebben (zie rubriek 4.5).

Kruisgevoeligheid tussen 5-HT₃-antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gemeld.

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

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten zijn gevallen van afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron. Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen en/of aritmieën veroorzaken, kan dit klinische consequenties hebben (zie rubriek 4.4).

Bij mensen resulteerde hepatische enzyminductie met fenobarbital tot een toename in de totale plasmaklaring van granisetron met ongeveer 25%.

Bij studies met gezonde proefpersonen, zijn geen aanwijzingen gevonden voor een interactie van granisetron met benzodiazepinen (lorazepam), neuroleptica (haloperidol) en geneesmiddelen tegen ulcus pepticum (cimetidine). Daarnaast heeft granisetron geen duidelijke geneesmiddelinteractie vertoond met emetogene chemotherapieën voor de behandeling van kanker.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd bij patiënten onder anesthesie.

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van granisetron te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of granisetron of de metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit voorzorg zou borstvoeding tijdens de behandeling met Granisetron-hameln afgeraden moeten worden.

Vruchtbaarheid

Bij ratten had granisetron geen schadelijke invloed op het reproductief vermogen of de vruchtbaarheid.

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

Granisetron-hameln heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen van granisetron zijn hoofdpijn en constipatie, welke tijdelijk van aard kunnen zijn. Afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging zijn gemeld met granisetron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel met bijwerkingen is afgeleid uit klinische studies en post-marketinggegevens die verband houden met granisetron en andere 5-HT₃-antagonisten.

Frequentie categorieën zijn als volgt:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)

Vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden: ($< 1/10.000$)

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	<i>Frequentie</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Soms</i> Overgevoeligheidsreacties bijv. anafylaxie, urticaria
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Vaak</i> Slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i> Hoofdpijn <i>Soms</i> Extrapiramidale reacties, Serotoninesyndroom
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>Soms</i> QT-interval verlenging

<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	<i>Zeer vaak</i> Constipatie <i>Vaak</i> Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<i>Vaak</i> Toename in levertransaminases*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<i>Soms</i> Huiduitslag

*Kwamen voor met een gelijke frequentie bij patiënten die de vergelijkingsbehandeling kregen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron (zie rubrieken 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor granisetron. In geval van overdosering met de injectie of infusie, dient symptomatische behandeling te worden gegeven. Doses tot 38,5 mg granisetron als enkelvoudige injectie zijn gemeld, met symptomen van lichte hoofdpijn, maar er zijn geen andere complicaties gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-emetica en misselijkheidshemmende middelen, serotonine- (5-HT₃-) antagonisten.
ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotoninegedieerde misselijkheid en braken

Serotonine is de voornaamste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor braken na chemo- of radiotherapie. De 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd op drie plaatsen: vagale zenuwuiteinden in het maagdarmkanaal en chemoreceptor trigger zones gelokaliseerd in de *area postrema* en de *nucleus tractus solitarius* van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptor trigger zones zijn gelokaliseerd aan het caudale eind van het vierde ventrikel (*area postrema*). Het ontbreekt deze structuur aan een effectieve bloed-hersenbarrière en het zal braakopwekkende substanties in zowel de systemische circulatie als de cerebrospinale vloeistof detecteren. Het braakcentrum is gelokaliseerd in de medullaire structuren van de hersenstam. Het ontvangt belangrijke invoer van de chemoreceptor trigger zones, en vagale en sympathische invoer vanuit de darm.

Volgend op blootstelling aan bestraling of cytotoxische middelen, komt serotonine (5-HT) vrij uit enterochromaffiene cellen in de mucosa van de dunne darm, die grenzen aan de vagale afferente neuronen waarop 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd. Het vrijgekomen serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT₃-receptoren, hetgeen uiteindelijk leidt tot een ernstige braakreactie gemedieerd via de chemoreceptor trigger zone binnen de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

Granisetron is een sterk anti-emeticum en uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine- (5HT₃-) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat granisetron verwaarloosbare affiniteit heeft voor andere type receptoren, waaronder 5-HT- en dopamine D₂-bindingsplaatsen.

Misselijkheid en braken geïnduceerd door chemo- en radiotherapie

Er is aangetoond dat granisetron, intraveneus toegediend, misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen en kinderen met een leeftijd van 2 tot 16 jaar voorkomt.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Er is aangetoond dat granisetron, intraveneus toegediend, effectief is ter preventie en voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere werkzame stoffen vanwege de activiteit op het cytochroom P450 is gemeld (zie rubriek 4.5).

Uit *in vitro* studies blijkt dat de cytochroom P450-subfamilie 3A4 (betrokken bij het metabolisme van sommige van de voornaamste narcotische middelen) niet gemodificeerd wordt door granisetron. Hoewel is aangetoond dat ketoconazol *in vitro* de ringoxidatie van granisetron remt, wordt dit mechanisme niet als klinisch relevant beschouwd.

Hoewel QT-verlenging is waargenomen bij 5-HT₃-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4), is dit effect van een dergelijke incidentie en omvang, dat het geen klinische betekenis heeft bij normale proefpersonen. Het is echter wel raadzaam om zowel ECG als klinische afwijkingen te monitoren wanneer patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)

Pediatrijsch gebruik

Klinische toepassing van granisetron werd gemeld door Candiotti et al. Een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroepstudie waarbij 157 kinderen van 2 tot 16 jaar werden geëvalueerd die een electieve operatie ondergingen.

Complete controle van postoperatieve misselijkheid en braken werd waargenomen bij de meeste patiënten gedurende de eerste 2 uur na operatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van de orale toediening is lineair tot het 2,5-voudige van de aanbevolen dosis bij volwassenen. Het blijkt duidelijk uit het uitgebreide programma voor dosisbepaling dat de anti-emetische werkzaamheid niet ondubbelzinnig correleert met ofwel toegediende doses ofwel plasmaconcentraties van granisetron.

Een viervoudige toename in de initiële profylactische dosis van granisetron gaf geen verschil in termen van ofwel het aandeel patiënten dat reageerde op behandeling ofwel in de duur van controle over de symptomen.

Distributie

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

Biotransformatie

Granisetron wordt primair gemetaboliseerd in de lever door oxidatie gevolgd door conjugatie. De belangrijkste verbindingen zijn 7-OH-granisetron en diens sulfaat en glucuronideconjugaten. Hoewel anti-emetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline-N-desmethylgranisetron, is het niet waarschijnlijk dat deze significant bijdragen aan de farmacologische activiteit van granisetron in de mens.

In vitro studies met levermicrosomen tonen aan dat de belangrijkste route van metabolisme van granisetron geremd wordt door ketoconazol, wat kan duiden op metabolisme gemedieerd door de cytochroom P450-subfamilie 3A.

Eliminatie

Klaring vindt voornamelijk plaats door levermetabolisme. De uitscheiding in de urine van onveranderd granisetron is gemiddeld 12% van de dosis terwijl dat voor de metabolieten ongeveer 47% van de dosis bedraagt. Wat overblijft wordt als metaboliet uitgescheiden via feces. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd in patiënten na toediening via de orale en de intraveneuze route is ongeveer 9 uur met een grote interindividuele variabiliteit.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierfalen

Bij patiënten met ernstig nierfalen wijzen gegevens erop dat farmacokinetische parameters na een enkelvoudige intraveneuze dosis, over het algemeen vergelijkbaar zijn met die van normale patiënten.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie als gevolg van leverneoplasie werd de totale plasmaklaring van een intraveneuze dosis ongeveer gehalveerd vergeleken met patiënten zonder betrokkenheid van de lever. Ondanks deze veranderingen is er geen aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Bij oudere proefpersonen waren, na een enkelvoudige intraveneuze dosis, farmacokinetische parameters binnen het bereik zoals gevonden voor niet-oudere proefpersonen.

Pediatrische patiënten

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis bij kinderen was de farmacokinetiek vergelijkbaar met die bij volwassenen wanneer de toepasselijke parameters (distributievolume, totale plasmaklaring) genormaliseerd worden voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Carcinogeniciteitsstudies duiden niet op een speciaal risico voor mensen indien gebruikt in de aanbevolen dosering voor mensen. Echter, wanneer het wordt toegediend in een hogere dosis en over een langere periode, kan het risico op carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een onderzoek bij gekloonde menselijke cardiale ionkanalen heeft aangetoond dat granisetron de cardiale repolarisatie kan beïnvloeden door middel van blokkeren van HERG-kaliumkanalen. Van granisetron is aangetoond dat het zowel natrium- als kaliumkanalen kan blokkeren, wat potentieel invloed heeft op zowel depolarisatie als repolarisatie door middel van verlengen van PR-, QRS- en QT-intervallen. Deze gegevens helpen om de moleculaire mechanismen te verklaren waardoor sommige van de veranderingen in ECG (met name QT- en QRS-verlenging) plaatsvinden die zijn geassocieerd met deze klasse van middelen. Er zijn echter geen veranderingen in de cardiale frequentie, bloeddruk of het ECG-sigitaal. Als er veranderingen optreden, hebben deze in het algemeen geen 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

3 jaar

Na aanbreken dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden. Alleen voor éénmalig gebruik. Alle resterende vloeistof weggooien.

Houdbaarheid 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. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de opslagperiode en -condities vóór gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen de invloed van licht. Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 en 3 ml kleurloze ampullen.
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-hameln kan ook verdund worden in 20 - 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 oplossing
0,18% g/v natriumchloride en 4% glucose oplossing
5% g/v glucoseoplossing
Hartmann's oplossing
1,87% g/v natriumlactaat oplossing
10% mannitol oplossing
1,4% g/v natriumwaterstofcarbonaat oplossing
2,74% g/v natriumwaterstofcarbonaat oplossing
4,2% g/v natriumwaterstofcarbonaat oplossing

Geen andere vloeistoffen mogen gebruikt worden.

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

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

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

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 100089

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 September 2008

Datum van laatste hernieuwing: 11 Mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 7: 01 april 2020