

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rupafin 1 mg/ml drank

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de drank bevat:  
1 mg rupatadine (als fumarate).

Hulpstof(fen) met bekend effect:  
Saccharose 300 mg/ml  
Methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,00 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank  
Helder gele oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Rupafin 1 mg/ml drank is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:  
-Allergische rinitis (inclusief hardnekkige allergische rinitis) bij kinderen van 2 tot 11 jaar (zie rubriek 5.1)  
-Netelroos bij kinderen van 2 tot 11 jaar (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Kinderen van 2 t/m 11 jaar.

*Dosering bij kinderen met een lichaamsgewicht van minstens 25 kg:* 5 ml (5 mg rupatadine) drank eenmaal daags, met of zonder voedsel.

*Dosering bij kinderen die 10 kg of meer maar minder dan 25 kg wegen:* 2,5 ml (2,5 mg rupatadine) drank eenmaal daags, al dan niet bij het eten.

Toediening van het product aan kinderen jonger dan 2 jaar wordt niet aanbevolen wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4)

Voor volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar), is toediening van de tabletten van 10 mg geschikt.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie: Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties, wordt het gebruik van rupatadine momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten.

#### Gebruiksaanwijzingen:

- Om de fles te openen, druk de dop naar beneden en draai tegen de klok in.
- Neem het spuitje en stop het in de geperforeerde afsluitdop en houdt de fles ondersteboven.
- Vul het spuitje met de voorgeschreven dosering.
- Vul het spuitje met de voorgeschreven dosis.
- Was het spuitje na gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor rupatadine of voor één van de hulpstoffen.

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

De veiligheid van de drank van rupatadine bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld.

De combinatie van rupatadine en sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Bij toediening van de combinatie van rupatadine en gematigde CYP3A4-remmers is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Dosis aanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. simvastatine, lovastatine) en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) kan nodig zijn aangezien rupatadine de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Toediening van rupatadine met grapefruitsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De effecten van rupatadine op cardiale veiligheid zijn onderzocht in een 'Thorough QT/QTc' studie. Rupatadine tot 10-maal de therapeutische dosis gaf geen effecten op het ECG en gaf derhalve geen reden tot bezorgdheid over de cardiale veiligheid. Rupatadine moet echter met voorzichtigheid gebruikt worden in patiënten met een bekend verlengd QT interval, patiënten met ongecorrigeerde hypokalemie, patiënten met aanhoudende proarrhythmische condities, zoals klinisch significante bradycardie, acuut myocardiale ischemie.

Verhogingen van bloed creatine fosfokinase, alanine aminotransferase en aspartaat aminotransferase, evenals afwijkende lever functietesten zijn bijwerkingen die soms gemeld zijn bij gebruik van de tabletten door volwassenen.

Dit geneesmiddel bevat saccharose en kan dus schadelijk zijn voor de tanden. Patiënten met in zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose intolerantie, glucose/galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit middel niet in te nemen.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat dat allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk van het vertraagde type).

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

Er zijn geen interactiestudies gedaan met de rupatadine drank bij kinderen.

Interactiestudies zijn uitsluitend gedaan bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) met rupatadine 10 mg tabletten.

### **De effecten van andere geneesmiddelen op rupatadine**

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteaseremmers, claritromycine, nefazodon) moet worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met gematigde CYP3A4-remmers (erytromycine, fluconazol, diltiazem).

Gelijktijdige toediening van rupatadine 20 mg met ketoconazol of erytromycine verhoogt de systemische opname met respectievelijk 10 en 2-3 maal.

Deze modificaties waren niet geassocieerd met een effect op het QT interval of met een toename van de bijwerkingen in vergelijking met het apart toedienen van de geneesmiddelen.

Interacties met grapefruit: Gelijktijdige toediening met grapefruitsap verhoogt de systemische blootstelling van rupatadine 3,5-maal. Dit treedt op omdat grapefruit een of meer bestanddelen bevat die CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden kunnen verhogen. Bovendien is geopperd dat grapefruit het intestinale transportsysteem zoals glycoproteïne-P kan beïnvloeden. Grapefruit dient niet gelijktijdig gebruikt te worden.

### **De effecten van rupatadine op andere geneesmiddelen**

Voorzichtigheid is geboden wanneer rupatadine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die worden gemetaboliseerd, omdat er weinig bekend is over het effect van rupatadine op andere geneesmiddelen.

Interacties met alcohol: Na gebruik van alcohol gaf een dosis van rupatadine 10 mg marginale effecten in sommige psychomotorische functietesten, hoewel dezen niet significant verschilden van de effecten veroorzaakt door het gebruik van alleen alcohol. Een dosis van 20 mg versterkte de verstoring veroorzaakt door de inname van alcohol.

Interacties met centraal depressieve stoffen: Net als bij andere antihistaminica kunnen interacties met centraal depressieve stoffen niet worden uitgesloten.

Interacties met statines: Asymptomatische CPK toenames zijn soms gemeld in klinische studie met rupatadine. Het risico van interacties met statines, waarvan sommige eveneens door cytochroom P450 CYP3A4 iso-enzym worden gemetaboliseerd, is onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rupatadine gelijktijdig wordt toegediend met statines.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Gegevens over een beperkt aantal (2) blootgestelde zwangerschappen laten geen negatieve effecten zien van rupatadine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Op dit moment zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Bij het voorschrijven van rupatadine aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid te worden betracht. Uit voorzichtigheid geniet het de voorkeur om het gebruik van rupatadine tijdens de zwangerschap te vermijden.

### **Borstvoeding**

Rupatadine wordt uitgescheiden in melk van dieren. Het is onbekend of rupatadine in moedermelk wordt uitgescheiden. Er dient gekozen te worden tussen het staken van de borstvoeding en de behandeling met rupatadine, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en de behandeling voor de vrouw.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over vruchtbaarheid. Uit dieronderzoeken is een aanzienlijke afname van de vruchtbaarheid gebleken bij blootstellingsniveaus die hoger zijn dan de blootstellingsniveaus waargenomen in mensen bij de maximale therapeutische (zie rubriek 5.3).

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

Rupatadine 10 mg had geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Niettemin is waakzaamheid geboden bij het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines totdat de individuele reactie van patiënten op rupertadine bekend is.

## 4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met rupertadine drank bij kinderen van 2 t/m 11 jaar werden meer dan 626 patiënten behandeld. Hiervan werden 147 patiënten behandeld met rupertadine 2,5 mg, 159 patiënten met rupertadine 5 mg, 249 met placebo en 71 met desloratadine.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

- *Vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )
- *Soms* ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ )

De frequenties van de bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinisch onderzoek bij patiënten die behandeld werden met rupertadine drank waren als volgt:

<b>Systeemorgaanklasseterm</b>		Rupertadine 2,5 mg	Rupertadine 5 mg	Placebo
<u>Frequentie</u>	<i>Voorkeursterm</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
<u>Soms</u>	<i>Influenza</i>	0	1(0,63%)	0
	<i>Nasopharyngitis</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Bovensteluchtweginfectie</i>	1 (0,68%)	0	0
	<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
<u>Soms</u>	<i>Eosinofilie</i>	0	1(0,63%)	0
	<i>Neutropenie</i>	0	1(0,63%)	0
	<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
<u>Vaak</u>	<i>Hoofdpijn</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Somnolentie</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Soms</u>	<i>Duizeligheid</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)

<b>Systeemorgaanklassesterm</b>		Rupatadine 2,5 mg	Rupatadine 5 mg	Placebo
<u>Frequentie</u>	<i>Voorkeursterm</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>			
<u>Soms</u>	<i>Misselijkheid</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
<u>Soms</u>	<i>Eczeem</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Nachtelijk zweten</i>	0	1 (0,63%)	0
	<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
<u>Soms</u>	<i>Vermoeidheid</i>	0	1 (0,63%)	0

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

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd bij volwassenen en kinderen. In een klinische veiligheidsstudie met volwassenen werd een dagelijkse dosis van 100 mg rupatadine gedurende 6 dagen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerking was slaperigheid. Bij een onbedoelde inname van een zeer hoge dosis zal symptomatische behandeling samen met de benodigde ondersteunende maatregelen moeten worden gegeven.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC code: R06A X28

Rupatadine is een tweede generatie antihistamine, lang werkende histamineantagonist met een selectieve perifere H<sub>1</sub>-receptor-antagonistische activiteit. Sommige metabolieten (desloratadine en zijn gehydroxyleerde metabolieten) behouden antihistaminische activiteit en zouden gedeeltelijk kunnen bijdragen aan de algemene werkzaamheid van het geneesmiddel.

*In vitro* studies met rupatadine bij hoge concentraties hebben remming van de degranulatie van mestcellen, opgewekt door immunologische en niet-immunologische stimuli, evenals het vrijkomen van cytokines, in het bijzonder TNF<sub>α</sub> in menselijke mestcellen en monocyten aangetoond. De klinische relevantie van deze geobserveerde experimentele data moet nog bevestigd worden.

Rupatadine drank had een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel bij kinderen van 6 t/m 11 jaar als bij volwassenen (> 12 jaar): een farmacodynamisch effect werd ook waargenomen (onderdrukking van kwaddeloppervlak, antihistamine effect) na 4 weken behandeling. Een gerandomiseerd, dubbel blind en placebo-gecontroleerd bevestigingsonderzoek bij kinderen van 6 t/m 11 jaar met persisterende allergische rhinitis, liet zien dat rupatadine drank een beter profiel in de afname van neussymptomen (rhinorroe en jeuk aan neus, mond, keel en/of oren) had dan placebo bij kinderen met persisterende allergische rhinitis na 4 en 6 weken behandeling. Bovendien werd er gedurende de studie ook een significante verbetering van de kwaliteit van leven gezien t.o.v. placebo.

Chronische spontane netelroos werd als klinisch model bestudeerd voor de beoordeling van de werkzaamheid van antiH<sub>1</sub>-verbindingen voor alle netelroosaandoeningen. Dit, omdat de onderliggende pathofysiologie gelijksoortig is, ongeacht de etiologie, en deze chronische patiënten in principe gemakkelijker in een klinische studie kunnen worden aangeworven. Netelroos is een door mestcellen aangedreven ziekte en histamine en andere mediators (PAF en cytokines) zijn de belangrijkste mediators voor de ontwikkeling van alle netelrooslaesies. Omdat rupatadine het vermogen heeft de secretie van histamine en andere ontstekingsmediators te blokkeren, kan worden verwacht dat deze een werkzame behandeling vormt die symptomatische verlichting biedt voor andere netelroosaandoeningen, naast chronische spontane netelroos, zoals aanbevolen in klinische richtlijnen.

De werkzaamheid van de orale rupatadine-oplossing op chronische spontane netelroos bij kinderen van 2-11 jaar werd aangetoond in een multicentrum-, gerandomiseerde, actieve en placebo-gecontroleerde studie. In totaal waren hierin 206 kinderen opgenomen. Van hen waren er 113 tussen 2-5 jaar en 93 tussen de 6-11 jaar. De kinderen werden behandeld met rupatadine (n=66), placebo (n=69) of desloratadine (n=71). De toegediende dosering rupatadine was 2,5 mg bij kinderen die tot 25 kg wogen en 5 mg bij kinderen die meer dan 25 kg wogen. De toegediende dosering desloratadine was 1,25 mg bij kinderen die tot 25 kg wogen en 2,5 mg bij kinderen die meer dan 25 kg wogen. Er werd een statistisch significante verbetering ten opzichte van placebo aangetoond in de gemiddelde verandering van de wekelijks urticaria-activiteitsscore (UAS7; die galbulten en jeuk omvat), het voornaamste eindpunt dat na 6 weken behandeling werd geëvalueerd (rupatadine -11,77 vergeleken met placebo -5,55; p <0,001). De gemiddelde procentuele verlaging in het wekelijkse aantal galbulten op het eindpunt van de studie ten opzichte van de baseline was 56,7% met rupatadine, 49,4% met desloratadine en 22,7% met placebo. De gemiddelde procentuele verlaging van jeuk op het eindpunt van de studie ten opzichte van de baseline was 56,8% met rupatadine, 46,7% met desloratadine en 33,4% met placebo. Beide actieve behandelingen (rupatadine en desloratadine) bereikten statistisch significant grotere verbeteringen dan placebo bij de vermindering van galbulten en jeuk, terwijl er statistisch geen significante verschillen tussen de actieve behandelingen in verband met dit resultaat waren. Het percentage patiëntrespondenten van meer dan 50% in de wekelijkse urticaria-activiteitsscore (UAS7-schaal; netelroos en jeuk) werd waargenomen bij 61% van de met rupatadine behandelde kinderen vergeleken met 36% van de kinderen die met placebo behandeld werden, en 54% van de kinderen die met desloratadine werden behandeld.

Klinisch onderzoek met vrijwilligers (n=375) en patiënten (n=2650) met allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, toonden geen significante effecten op het electrocardiogram wanneer rupatadine tabletten toegediend werden in doseringen tussen 2 en 100 mg.

Het European Medicines Agency heeft de verplichting laten vervallen om resultaten in te dienen van studies met Rupafin drank in alle subgroepen van de pediatrie populatie met allergische rhinitis en chronische urticaria (zie rubriek 4.2).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Pediatrie patiënten**

In de subgroep met kinderen van 2-5 en 6-11 jaar oud werd rupatadine snel geabsorbeerd en was de gemiddelde C<sub>max</sub> 1,9, respectievelijk 2,5 ng/ml na een herhaalde orale dosis. In termen van blootstelling was het gemiddelde totale oppervlak onder de curve (AUC)-waarde 10,4 ng·h/ml bij kinderen van 2-5 jaar en 10,7 ng·h/ml bij kinderen van 6-11 jaar. Al deze waarden zijn gelijksoortig aan de waarden die verkregen werden bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van rupatadine bij kinderen van 2-5 jaar was 15,9 h en bij kinderen van 6-11 jaar 12,3 h, deze zijn langer dan de tijden die vermeld werden met tabletten bij volwassenen en jongeren.

### Effect van het innemen van voedsel

Er zijn geen studies gedaan naar de interactie van voedsel met de drank. De invloed van voedsel werd uitgevoerd bij volwassenen en adolescenten met rupatadine 10 mg tabletten. Het innemen van voedsel verhoogt de systemische blootstelling (AUC) aan rupatadine met ongeveer 23%. De inname van voedsel had geen invloed op de maximum plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ). Deze verschillen waren niet klinisch relevant.

### Metabolisme en eliminatie

In een studie naar de uitscheiding bij mensen werd 34,6% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en 60,9% in de feces, verzameld gedurende 7 dagen. Oraal toegediend rupatadine ondergaat een aanzienlijk pre-systemisch metabolisme. De hoeveelheden onveranderde actieve stof in de urine en feces waren niet van betekenis. Dit betekent dat rupatadine vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd. De actieve metabolieten desloratadine en andere gehydroxyleerde derivaten maken grofweg respectievelijk 27% en 48% van de totale systemische blootstelling aan de actieve stoffen uit. *In vitro* metabolisme studies in menselijke lever microsomen geven aan dat rupatadine hoofdzakelijk door cytochroom P450 (CYP 3A4) gemetaboliseerd wordt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens tonen geen speciale risico's voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar farmacologie, toxiciteit na herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentie.

Meer dan 100 maal de aanbevolen klinische dosis (10 mg) van rupatadine gaf geen verlenging van het QTc of QRS interval, noch werd aritmie veroorzaakt in verschillende diersoorten zoals ratten, cavia's en honden. Rupatadine en één van zijn voornaamste actieve metabolieten in mensen, 3-hydroxydesloratadine, had geen effect op de cardiale actie potentiaal in geïsoleerde honden Purkinje-vezels bij een concentratie ten minste 2000 maal groter dan de  $C_{max}$  bereikt na toediening van een 10 mg dosis bij mensen. In een studie naar de effecten op gekloond menselijk HERG kanaal, remde rupatadine dat kanaal bij een concentratie 1685 maal hoger dan de  $C_{max}$  bereikt na toediening van een 10 mg dosis. Studies in ratten naar de weefselverdeling van radioactief rupatadine toonden aan dat rupatadine niet accumuleert in hartweefsel.

In ratten werd een significante afname in mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij een hoge dosis van 120 mg/kg/dag gezien, waarbij een  $C_{max}$  bereikt werd die 268 maal hoger was dan die gemeten wordt in mensen na toediening van een therapeutische dosis (10 mg/dag). Foetale toxiciteit (groeivertraging, incomplete ossificatie, minder belangrijke skelet bevindingen) werd gerapporteerd in ratten bij doseringen die toxisch waren voor de moeder (25 en 120 mg/kg/dag). In konijnen werd geen bewijs voor ontwikkelingstoxiciteit gezien bij doseringen tot 100 mg/kg. De ontwikkelings- No Adverse Effect Levels werden bepaald op 5 mg/kg/dag in ratten en 100 mg/kg/dag in konijnen, resulterend in een  $C_{max}$  45 en 116 maal hoger, respectievelijk, dan de waarden gemeten in mensen bij de therapeutische dosis (10 mg/dag).

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propyleenglycol  
Citroenzuur watervrij  
Dinatriumfosfaat watervrij  
Natriumsaccharine  
Saccharose  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)

Quinoline geel (E104)

Bananensmaak (mengsel van smaakstoffen, smaakpreparaten en natuurlijke smaakbestanddelen en propyleenglycol)

Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

De houdbaarheid na eerste opening is dezelfde als de houdbaarheidsdatum die vermeld wordt op de omdoos en de fles.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige fles van polyethyleentereftalaat (PET) van 120 ml met lage dichtheid polyethyleen (LDPE) geperforeerde dop afgesloten met gele hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) kindveilige sluiting in een kartonnen omdoos die tevens een 5 ml spuitje (polypropyleen, polyethyleen) bevat met schaalverdeling van 0,25 ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

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

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

J. Uriach y Compañia, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spanje)

Telefoon: +34 93 864 96 92

Fax: +34 93 864 66 04

e-mailadres: corp@uriach.com

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

RVG 108903

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2012

Hernieuwing van de vergunning: 19 juli 2016

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



Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 9: 19 juli 2016