

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne HCl Grindeks Spinaal 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 5 mg bupivacaïnehydrochloride.
Eén ampul (4 ml) bevat 20 mg bupivacaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: elke ampul (4 ml) bevat 12,59 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze vloeistof, vrijwel zonder zichtbare deeltjes.
De pH van de oplossing is 5,0 tot 6,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Subarachnoidale anesthesie voor operaties.

Bupivacaïne HCl Grindeks Spinaal 5 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd voor operatieve ingrepen van de onderste extremiteiten, met inbegrip van het heupgewricht, met een duur van 1,5-4 uur.

Dit geneesmiddel is bestemd voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De volgende aanbevelingen dienen te worden beschouwd als leidraad voor gebruik bij de gemiddelde volwassen patiënt. Bij de beslissing over de vereiste dosis dient rekening te worden gehouden met de lichamelijke toestand van de patiënt en gelijktijdige behandelingen. De laagste dosis die nodig is om voldoende diepte van de anesthesie te bereiken, dient te worden gebruikt. De duur van de anesthesie is afhankelijk van de toegediende dosis. Het kan moeilijk zijn de diepte van de anesthesie te voorspellen, vooral bij gebruik van een isobare oplossing voor injectie.

De dosis dient te worden verlaagd bij oudere patiënten en patiënten in een gevorderd stadium van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Tabel 1 hieronder bevat een samenvatting van de aanbevolen doses om een effectieve blokkade bij de gemiddelde volwassen patiënt teweeg te brengen. Wat de diepte van de anesthesie en de werkingsduur betreft, zijn er aanzienlijke interindividuele verschillen.

Tabel 1 Aanbevolen doses bij volwassenen

| Indicatie | Concentratie | Volume | Dosis | Aanvang van het effect | Duur van het effect |
|---|--------------|--------|-------|------------------------------|------------------------|
| | [mg/ml] | [ml] | [mg] | [min] | [uur] |
| Operatie van de onderste extremiteiten, inclusief heupgewricht | 5,0 | 2-4 | 10-20 | 5-8 | 1,5-4 |

Pediatrische patiënten

Neonaten, zuigelingen en kinderen tot 40 kg

Een van de verschillen tussen jonge kinderen en volwassenen is een relatief groot volume cerebrospinaalvocht (CSF) bij pasgeborenen en zeer jonge kinderen. Daarom is een relatief hogere dosis nodig om dezelfde mate van zenuwblokkade te bewerkstelligen (uitgedrukt als de dosis/kg lichaamsgewicht) als bij volwassenen.

Regionale anesthesieprocedures bij kinderen dienen te worden uitgevoerd door een gekwalificeerde arts die vertrouwd is met deze patiëntenpopulatie en technieken.

De doses in tabel 2 dienen te worden beschouwd als aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten. Er bestaan individuele variaties. Factoren met invloed op specifieke zenuwblokkades worden beschreven in gespecialiseerde handboeken. De laagste dosis die nodig is om voldoende anesthesie te bereiken, dient te worden gebruikt.

Tabel 2 Aanbevolen doses bij neonaten, zuigelingen en kinderen

| Lichaamsgewicht (kg) | Dosis (mg/kg) |
|----------------------|-----------------|
| < 5 | 0,40-0,50 mg/kg |
| 5 tot 15 | 0,30-0,40 mg/kg |
| 15 tot 40 | 0,25-0,30 mg/kg |

Wijze van toediening

Voor intrathecaal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor lokale anesthetica van het amidetype,
- acute actieve ziekte van het centrale zenuwstelsel, bijvoorbeeld meningitis, tumoren,

- poliomyelitis en hersenbloeding,
- spinale stenose en actieve ziekte (bijvoorbeeld spondylitis, tuberculose, tumor) of recent trauma (bijvoorbeeld fractuur) van de wervelkolom,
- sepsis,
- pernicioze anemie met subacute degeneratie van het ruggenmerg,
- pyogene infectie van de huid op of in de onmiddellijke buurt van de punctieplaats,
- cardiogene en hypovolemische shock,
- stollingsstoornissen of doorlopende antistollingstherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Subarachnoïdale anesthesie kan uitsluitend worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimten, zoals in volledig uitgeruste operatiezalen waar benodigdheden voor reanimatie en noodmedicatie beschikbaar zijn.

Net zoals andere anesthetica kan ook bupivacaïne acute toxiciteit in het centrale zenuwstelsel of het cardiovasculaire systeem veroorzaken als er een stijging van de plasmaconcentratie van het anestheticum optreedt als gevolg van de gebruikte techniek. Dit is met name het geval bij een onopzettelijke intravasculaire toediening of injectie in sterk doorbloede gebieden van het lichaam. In verband met hoge plasmaconcentraties bupivacaïne zijn gevallen van ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, acuut hartfalen en overlijden gerapporteerd. Het is echter onwaarschijnlijk dat er hoge plasmaconcentraties van het geneesmiddel ontstaan in het dosisbereik dat normaal gesproken voor subarachnoïdale anesthesie wordt gebruikt.

Voordat een lokaal anestheticum in de subarachnoïdale ruimte wordt toegediend, dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

De arts-anesthesist die verantwoordelijk is voor het onderhoud van de anesthesie moet zodanig handelen dat intravasculaire injectie van het geneesmiddel wordt voorkomen en moet vertrouwd zijn met de diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties. Indien er verschijnselen van toxiciteit of een totaal spinaal blok optreden, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Hoewel regionale anesthesie vaak wordt beschouwd als een optimale techniek voor anesthesie, is bij bepaalde patiënten speciale aandacht geboden om het risico op ernstige bijwerkingen te verminderen:

- ouderen en patiënten in een slechte algemene toestand,
- patiënten in de late stadia van de zwangerschap,
- patiënten met een partiële of complete blokkade van het prikkelgeleidingssysteem van het hart, omdat lokale anesthetica de prikkelgeleiding van het hart kunnen vertragen,
- patiënten met een gevorderde leverziekte of een ernstige nierfunctiestoornis,
- patiënten met hypovolemie, aangezien tijdens subarachnoïdale anesthesie plotseling hypotensie kan ontstaan, ongeacht het gebruikte anestheticum. De hypotensie die wordt gezien bij volwassenen na intrathecale toediening komt zelden voor bij kinderen tot de leeftijd van 8 jaar.
- patiënten die worden behandeld met anti-aritmica van klasse III (bijvoorbeeld amiodaron) dienen nauwgezet te worden gecontroleerd (met ecg-monitoring), omdat de cardiale effecten van bupivacaïne additief kunnen zijn (zie rubriek 4.5).

Spinale anesthesie kan hypotensie en bradycardie veroorzaken. Het risico op deze complicaties kan worden verminderd door injectie van vasoconstrictoren. Hypotensie moet met spoed worden behandeld door intraveneuze toediening van sympathomimetica, indien nodig herhaaldelijk toegediend.

Een zeldzame, maar ernstige complicatie van spinale anesthesie is een hoog of totaal spinaal blok, resulterend in een afname van de hartactiviteit en de ademhaling. Cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een uitgebreide sympathische blokkade, wat leidt tot sterke hypotensie en bradycardie en soms zelfs tot een hartstilstand. Respiratoire depressie wordt ondersteund door een blokkade van de

zenuwen die de ademhalingspijeren en het diafragma innerveren.

Bij ouderen en vrouwen in gevorderde stadia van de zwangerschap bestaat het risico op een hoog of totaal spinaal blok. Bij deze patiënten is verlaging van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Ongeacht het gebruikte lokale anestheticum is het noodzakelijk om tijdens subarachnoïdale anesthesie rekening te houden met de kans op het ontstaan van sterke hypotensie.

Een zeldzaam gevolg van subarachnoïdale anesthesie is neurologische schade met verschijnselen zoals paresthesie, anesthesie, spierzwakte en paralyse. Soms zijn deze verschijnselen blijvend.

Neurologische aandoeningen, bijvoorbeeld multiple sclerose, hemiplegie, paraplegie en neuromusculaire aandoeningen worden niet nadelig beïnvloed door subarachnoïdale anesthesie, maar het is wel noodzakelijk om hier aandacht aan te besteden. Voordat de beslissing over de anesthesie wordt genomen, dienen de voordelen voor deze patiënten te worden afgewogen tegen de risico's.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (12,59 mg) per ampul en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van bupivacaïne met andere lokale anesthetica of farmaceutische middelen die structureel vergelijkbaar zijn met lokale anesthetica van het amidetype, bijvoorbeeld bepaalde anti-aritmica – lidocaïne, mexiletine en tocaïnide – kan leiden tot een versterking van de toxische effecten die in dit geval additief zijn. Specifieke onderzoeken naar interacties tussen bupivacaïne en anti-aritmica van klasse III, bijvoorbeeld amiodaron, zijn niet uitgevoerd, maar in dit geval is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er moet worden opgemerkt dat bupivacaïne werd toegediend aan een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bij toediening van bupivacaïne is geen specifieke schade aan de reproductiefuncties van vrouwen in de vruchtbare leeftijd of de ontwikkeling van misvormingen bij de foetus geconstateerd (zie rubriek 5.3). In gevorderde stadia van de zwangerschap dient de dosis van bupivacaïne te worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en wordt oraal slecht geabsorbeerd, daarom worden er geen bijwerkingen verwacht bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Het is daarom mogelijk om borstvoeding te geven na anesthesie met bupivacaïne. Op basis van de nieuwste literatuurgegevens kunnen moeders van zuigelingen die na een normale zwangerschapsduur geboren zijn of van oudere zuigelingen over het algemeen de borstvoeding hervatten zodra ze wakker, stabiel en alert zijn. Voorzichtigheid is echter geboden bij premature zuigelingen en zuigelingen met verhoogd risico op apneu, hypotonie of hypotensie, die gevoeliger kunnen zijn voor kleine hoeveelheden bupivacaïne en daarom nauwlettend geobserveerd moeten worden, met name in de eerste 24 uur na toepassing van bupivacaïne bij de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van bupivacaïnehydrochloride op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Naast het directe anesthesische effect kunnen de lokale anesthetica een zeer gering effect op het mentale functioneren en de coördinatie van bewegingen hebben en tijdelijk de mobiliteit en het concentratievermogen verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel van dit geneesmiddel is vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel van andere subarachnoïdaal toegediende langwerkende lokale anesthetica. Bijwerkingen van het geneesmiddel zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische verschijnselen van een zenuwblokkade (bijvoorbeeld daling van de bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urineretentie), bijwerkingen direct veroorzaakt door een hypoderme naald (bijvoorbeeld hematomen in de ruggenmergsholte) of indirect (bijvoorbeeld meningitis, epiduraal abces), of bijwerkingen als gevolg van het lekken van CSF (bijvoorbeeld hoofdpijn na punctie in de dura mater).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven in tabel 3 volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$).

Tabel 3 Bijwerkingen

| | |
|---|---|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | |
| Zelden | Allergische reacties, anafylactische shock |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |
| Vaak | Hoofdpijn |
| Soms | Paresthesie, parese, dysesthesie |
| Zelden | Paraplegie, paralyse, neuropathie, niet-infectieuze arachnoïditis |
| <i>Hartaandoeningen</i> | |
| Zeer vaak | Hypotensie, bradycardie |
| Zelden | Hartstilstand |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | |
| Zelden | Onderdrukte ademhaling |
| <i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> | |
| Zeer vaak | Misselijkheid |
| Vaak | Braken |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | |
| Soms | Spierzwakte, rugpijn |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| Vaak | Urineretentie, urine-incontinentie |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute systemische toxiciteit

Bij gebruik van het geneesmiddel zoals aanbevolen is het onwaarschijnlijk dat er toxische systemische concentraties van de werkzame stof worden bereikt. Bij gelijktijdige toediening met andere lokale

anesthetica zijn de toxische effecten echter additief en kunnen ze systemische toxische reacties veroorzaken.

Behandeling van acute toxiciteit

Indien er verschijnselen van acute systemische toxiciteit of een totaal spinaal blok optreden, dient de toediening van het anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt en dienen cardiovasculaire en neurologische verschijnselen van toxiciteit (convulsies, CZS-depressie) adequaat te worden behandeld.

In het geval van een circulatiestilstand dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden opgestart volgens de huidige richtlijnen. Optimalisatie van de ademhaling, ondersteuning van de circulatie en behandeling van acidose spelen een belangrijke rol, omdat hypoxie en acidose de systemische toxiciteit van lokale anesthetica versterken.

Indien er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totaal subarachnoïdaal blok optreden, dient de toediening van het lokale anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de symptomen van CZS-toxiciteit (insulten, depressie) onmiddellijk te worden behandeld door te zorgen voor een open luchtweg, adequate ventilatie en toediening van anticonvulsiva (bijvoorbeeld thiopental 1-3 mg/kg, diazepam of midazolam intraveneus). Toediening van spierrelaxantia is alleen mogelijk na volledig verlies van het bewustzijn, aangezien de mogelijkheid van tracheale intubatie en kunstmatige longventilatie de eerste vereisten voor het gebruik ervan zijn.

In het geval van een ademhalingsstilstand dient cardiopulmonale reanimatie te worden opgestart volgens de huidige richtlijnen. Optimalisatie van oxygenatie en ventilatie (ter voorkoming van hypoxie en/of hypercapnie) en ondersteuning van de circulatie, zoals wijziging van de inhoud van het circulatoire systeem (instellen van euvolemie), en behandeling van acidose zijn van essentieel belang bij de behandeling van toxiciteit, omdat hypoxie en acidose de systemische toxiciteit van lokale anesthetica versterken. Indien hypotensie en/of bradycardie optreden, is behandeling met toediening van intraveneuze oplossingen, vasopressoren en/of positief-inotrope middelen aangewezen. Doses voor kinderen dienen te worden aangepast aan hun leeftijd en lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. Het is echter mogelijk dat vroege verschijnselen van toxiciteit bij kinderen moeilijk te detecteren zijn, met name in gevallen waar de zenuwblokkade wordt uitgevoerd tijdens sedatie of algehele anesthesie.

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

Bij gebruik van het geneesmiddel zoals aanbevolen is het onwaarschijnlijk dat er toxische systemische concentraties van de werkzame stof worden bereikt. Bij gelijktijdige toediening met andere lokale anesthetica is er echter sprake van een opstapeling van toxische effecten en kunnen er systemische toxische reacties optreden (zie rubriek 4.8.2 en rubriek 4.8.3).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anestetica, amiden. ATC-code: N01BB01

Bupivacaïne is een lokaal anestheticum van het amidetype. Na subarachnoïdale toediening heeft het een snel intredende werking en een matig lang tot langdurig effect. De duur van de werking is afhankelijk van de dosis.

Bupivacaïne kan net zoals andere lokale anestetica een reversibele blokkade van prikkelgeleiding door de zenuwvezel veroorzaken door de instroom van natriumionen door het membraan van een zenuwvezel te verhinderen.

Dit geneesmiddel is bij 20 °C licht hyperbaar en bij 37 °C licht hypobaar vergeleken met het CSF. In de praktijk mag het geneesmiddel worden beschouwd als isobare oplossing en wordt de verdeling ervan slechts minimaal beïnvloed door de lichaamshouding.

Glucosevrije oplossingen (isobaar) vertonen een minder reproduceerbare mate van blokkade, maar een verlengd effect vergeleken met hyperbare oplossingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bupivacaïne heeft een dissociatieconstante (pK_a) van 8,2 en een distributiecoëfficiënt (D) van 346; 25 °C n-octanol/fosfaatbuffer pH 7,4. De activiteit van de bupivacaïnemetabolieten is lager dan de activiteit van bupivacaïne.

Absorptie

Bupivacaïne vertoont een complete en bifasische absorptie vanuit de subarachnoïdale ruimte met absorptiehalfwaardetijden van respectievelijk 50 minuten en 408 minuten. De langzame fase van de absorptie is de beperkende factor bij de eliminatie van bupivacaïne. De schijnbare biologische eliminatiehalfwaardetijd is langer dan de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening. De plasmaconcentraties na intrathecale toediening zijn laag vergeleken met andere methoden van regionale anesthesie, omdat voor subarachnoïdale anesthesie een lage dosis nodig is. Over het algemeen neemt de plasmaconcentratie voor elke 100 mg toegediende stof toe met 0,4 mg/l. Als gevolg daarvan is de plasmaconcentratie na toediening van 20 mg ongeveer 0,1 mg/l.

Biotransformatie

Bupivacaïne heeft een totale plasmaklaring (Cl_p) van 0,58 l/min, een distributievolumen bij steady state ($V_{d_{ss}}$) van 73 l, een biologische eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 2,7 uur en een intermediaire hepatische extractieratio (E_H) van 0,38 na intraveneuze toediening. Het wordt voor 96% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan alfa-1-glycoproteïnezuur. De klaring van bupivacaïne vindt vrijwel helemaal plaats via metabolisme in de lever en is in sterkere mate afhankelijk van de activiteit van leverenzymen dan van de doorbloeding van de lever.

Bupivacaïne passeert gemakkelijk de placentabarière en een evenwicht met betrekking tot de concentratie van de ongebonden fractie wordt snel bereikt. De mate van plasma-eiwitbinding is bij de foetus minder, wat leidt tot lagere totale plasmaconcentraties bij de foetus.

Bupivacaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar deze hoeveelheid vormt geen risico voor de zuigeling.

Bupivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en door N-dealkylering tot pipecolylxylidine (PPX). Beide reacties worden gemedieerd door iso-enzymen 3A4 van cytochroom P450.

Eliminatie

Ongeveer 1% van de toegediende bupivacaïne wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden in de urine en ongeveer 5% als N-dealkylmetaboliet van PPX. Tijdens continue toediening zijn de plasmaconcentraties van PPX en 4-hydroxy-bupivacaïne laag vergeleken met bupivacaïne.

Pediatriische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen zijn bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische onderzoeken, onderzoeken op het gebied van acute en chronische toxiciteit, reproductietoxiciteit, mutageen potentieel en lokale toxiciteit duiden niet op een risico voor mensen, met uitzondering van de verwachte farmacodynamische effecten na toediening van hoge doses bupivacaïne (bijvoorbeeld symptomen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide of zoutzuur, geconcentreerd (voor aanpassing van de pH)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Over het algemeen wordt niet aanbevolen om andere stoffen te combineren met oplossingen voor injectie voor subarachnoïdale anesthesie.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 ml van de oplossing voor injectie in een ampul van 5 ml, gemaakt van hydrolytische klasse 1, kleurloos borosilicaatglas met een breuklijn of 'one point cut'.

5 ampullen zijn verpakt in een polyvinylchloride filmliner.

1 liner is verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing bevat geen conserveermiddelen en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Onmiddellijk na opening gebruiken! Eventuele ongebruikte oplossing weggooien.

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

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

AS "GRINDEKS".
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Letland

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

RVG 119323

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2017
Datum van laatste verlenging: 24 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 14 januari 2022