SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BETOPTIC S, oogdruppels (suspensie) 2,5 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 2,8 mg betaxololhydrochloride, overeenkomend met 2,5 mg betaxolol.

Hulpstof met bekend effect:
Dit middel bevat 0,5 mg benzalkoniumchloride in elke 5 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BETOPTIC S is geïndiceerd voor de verlaging van de intra-oculaire druk bij patiënten met oculaire hypertensie, patiënten met chronische open kamerhoekglaucoom (glaucoma simplex) en bij sommige patiënten met secundair glaucoom.

BETOPTIC S kan ook worden gebruikt bij glaucoompatiënten met een behandelde reactieve aandoening van de luchtwegen, indien een verlaging van de intra-oculaire druk door middel van bètablokkade gewenst is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Goed schudden voor gebruik.

De gebruikelijke dosis is tweemaal daags 1 druppel.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen beperkt worden en neemt de locale werking toe.

Bij sommige patiënten kan het effect op de verlaging van de intra-oculaire druk enkele weken nodig hebben om zich te stabiliseren. Zoals bij elke nieuwe behandeling is het van belang de patiënten nauwkeurig te volgen.

Als met deze therapie de intra-oculaire druk niet voldoende onder controle gehouden wordt, kan men gelijktijdig andere anti-glaucoommiddelen toedienen.

De werkzaamheid en veiligheid van BETOPTIC S bij kinderen is niet aangetoond. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, met inbegrip van ernstige astma bronchiale of een voorgeschiedenis van ernstige astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Enkel voor oogheelkundig gebruik. Niet bedoeld voor injectie of oraal gebruik.

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt betaxolol systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component betaxolol, kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen
Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet therapie met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen. Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Hartfalen moet voldoende onder controle zijn voordat met een BETOPTIC S oogdruppels, suspensie therapie begonnen wordt. Bij patiënten met een ernstige hartaandoening in de anamnese moet gelet worden op tekenen van hartfalen en hun hartslag dient gecontroleerd te worden.

Bloedvataandoeningen
Vanwege het potentiële effect van bètablokkers op de bloeddruk en hartslag (zoals hypotensie, bradycardie), dienen zij voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met cerebrovasculaire insufficiëntie, onbehandeld feochromocytoom of metabole acidose, aangezien bètablokkers een negatief effect kunnen hebben op deze aandoeningen. Wanneer tekenen of symptomen optreden, dient alternatieve therapie overwogen te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen
Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met milde/matig astma bronchiale, een voorgeschiedenis van mild/matige astma bronchiale of een milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD).

Bij de behandeling van glaucoompatiënten met een ernstig verminderde longfunctie dient voorzichtigheid betracht te worden. Er zijn gevallen bekend van astma-aanvallen en ademnood tijdens behandeling met betaxolol. Alhoewel bij een aantal patiënten herhaalde toediening van betaxolol

oogdruppels geen negatief effect had op de testresultaten van de longfunctie, kan de mogelijkheid van een pulmonale bijwerking bij patiënten die gevoelig zijn voor bètablokkers niet uitgesloten worden.

Hypoglykemie / diabetes
Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Thyrotoxicose
Patiënten die lijden aan thyrotoxicose of die een thyrotoxicose kunnen ontwikkelen dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met betaxolol, aangezien bètablokkers bepaalde tekenen (zoals tachycardie) en symptomen van hyperthyroidie kunnen maskeren. Bovendien kan plotseling staken van deze geneesmiddelen een plotselinge thyroid uitbarsting teweegbrengen.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Cornea-aandoeningen
Bètablokkers kunnen bij intra-oculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Andere bètablokkers
Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden wanneer betaxolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeuring worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties
Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, gevoeliger zijn bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Loslaten van de choroidea
Het loslaten van de choroidea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na glaucoomoperaties.

Anesthesie
Bètablokkers voor intra-oculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt betaxolol krijgt.

Vanwege een verminderd vermogen van het hart om te reageren op sympatische reflex stimuli door bètablokkers moet rekening gehouden worden met een geleidelijke stopzetting van bètablokkers vóór algemene anesthesie.

Spierzwakte
Er is gerapporteerd dat bètablokkers spierzwakte, overeenkomend met bepaalde symptomen van myasthenie (zoals diplopie, ptosis en algehele zwakte), kunnen verergeren.

Gesloten kamerhoek glaucoom
Bij patiënten met gesloten kamerhoek glaucoom is het eerste doel van de behandeling de kamerhoek te heropenen door pupilconstrictie met een mioticum. BETOPTIC S oogdruppels, suspensie heeft geen of weinig effect op de pupil. Bij gesloten kamerhoek glaucoom dient het daarom met een mioticum gebruikt te worden om verhoogde intraoculaire druk te verlagen.

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Dit middel bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride, dat kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en de kleur van de contactlenzen kan veranderen. Voordat dit middel gebruikt wordt, moeten contactlenzen verwijderd worden en pas na 15 minuten weer worden ingebracht. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als de patiënt droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies. Als de patiënt last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit middel, dient de patiënt contact op te nemen met een arts.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met betaxolol.
- Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge ablokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, guanethidine.
- Daarnaast kan het effect op de intraoculaire druk versterkt worden wanneer het product gegeven wordt aan patiënten die reeds orale bètablokkers gebruiken
- Gelijktijdige toediening van oftalmische bètablokkers en digitalis kan zorgen voor een toename in de verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd. (Zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Wanneer een bètablokker wordt toegediend aan patiënten die geneesmiddelen krijgen die catecholamine onttrekken, zoals reserpine, wordt nauwlettende controle van de patiënt aanbevolen vanwege een mogelijk additief effect en de mogelijkheid op het ontstaan van hypotensie en/of bradycardie dat kan leiden tot duizeligheid, syncope of posturale hypotensie.
- Bij gelijktijdig gebruik met topische miotica en/of systemisch toegediende carbo-anhydraseremmers kan de verlaging van de intraoculaire druk door BETOPTIC S oogdruppels, suspensie versterkt zijn.
- In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).
- Betaxolol is een adrenerg blokkerend middel. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gelijktijdig adrenerge psychofarmaca gebruiken.
- Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van een hypoglykemie maskeren (zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Bètablokkers kunnen de respons op adrenaline dat wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen, verlagen. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie.
- Als meer dan een topisch geneesmiddel in de ogen wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten laatst worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van BETOPTIC S op de vruchtbaarheid bij de mens.

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van betaxolol bij zwangere vrouwen. Betaxolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van

tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als BETOPTIC S echter tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonaat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding
Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling. Echter, bij therapeutische doseringen betaxolol oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

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

BETOPTIC S heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals bij veel oogdruppels kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Wanneer tijdelijk wazig zien optreedt na indruppeling, moet de patiënt wachten tot het zicht weer helder wordt alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Tijdens klinische studies was de meest voorkomende bijwerking die met het gebruik van betaxolol oogdruppels in verband werd gebracht, tijdelijk oculair ongemak; het kwam voor bij ongeveer 12,0% van de patiënten.

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt betaxolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij oftalmische bètablokkers als klasse.

(b) Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen zijn afkomstig van klinische studies en spontane meldingen uit de praktijk.

Systeem/Orgaanklasse	**MedDRA voorkeursterm**
Immuunsysteemaandoeningen	*Niet bekend:* overgevoeligheid[1], systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem[1], urticaria[1], lokale en gegeneraliseerde rash[1], pruritus[1], anafylactische reactie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	*Niet bekend:* hypoglykemie[1]
Psychische stoornissen	*Zelden*: angststoornis, *Niet bekend*: insomnia[1], depressie[1], nachtmerries[1], geheugenverlies[1]
Zenuwstelselaandoeningen	*Vaak*: hoofdpijn[1] *Zelden*: syncope[1] *Niet bekend:* duizeligheid[1], cerebrovasculair accident[1], cerebrale ischemie[1], toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis[1], paresthesie[1]
Oogaandoeningen	*Zeer vaak*: oculair ongemak

Systeem/Orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm
	Vaak: wazig zicht[1], verhoogde tranenvloed, corpus alienum gevoel in het oog *Soms:* keratitis punctata, keratitis[1], conjunctivitis, blefaritis[1], verminderde gezichtscherpte, verminderd gezichtsvermogen, fotofobie, oogpijn, droog oog[1], asthenopie, blefarospasme, abnormaal gevoel in het oog, pruritus aan het oog, oogafscheiding, korstvorming op de ooglidrand, oogontsteking, oogirritatie[1] (bijv. branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), aandoening van de conjunctiva, conjunctivaal oedeem, oculaire hyperemie *Zelden:* cataract, refractieve aandoening, oogaandoening *Niet bekend:* erytheem van het ooglid[1], hypoaesthesia van het oog, ongelijke pupillen, aandoening van de cornea, loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie[1] (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"), verminderde gevoeligheid van de cornea[1], cornea-erosie[1], ptosis[1], diplopie[1]
Hartaandoeningen	*Soms:* bradycardie[1], tachycardie *Niet bekend:* atrioventriculair blok[1], congestief hartfalen[1], aritmie[1], pijn op de borst[1], hartkloppingen[1], oedeem[1], hartstilstand[1], hartfalen[1]
Bloedvataandoeningen	*Zelden*: hypotensie[1] *Niet bekend :* fenomeen van Raynaud[1], koude handen en voeten[1]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Soms:* astma, dyspneu[1], respiratoire aandoening, rhinitis *Zelden*: hoesten[1], rhinorrhoe *Niet bekend:* bronchospasme[1] (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte)
Maagdarmstelselaandoeningen	*Soms:* misselijkheid[1] *Zelden:* dysgeusie[1] *Niet bekend*: glossitis, dyspepsie[1], diarree[1], droge mond[1], abdominale pijn[1], braken[1]
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Zelden*: dermatitis, rash[1] *Niet bekend:* toxische epidermale necrolyse, periorbitaal oedeem, alopecia[1], psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	*Niet bekend:* myalgie[1]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Niet bekend:* asthenie[1], vermoeidheid[1]
Onderzoeken	*Niet bekend:* hoornvlieskleuring aanwezig
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	*Zelden*: verminderd libido[1] *Niet bekend:* seksuele disfunctie[1]

[1] bijwerkingen waargenomen met oftalmische bètablokkers en die mogelijk kunnen voorkomen met BETOPTIC S

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:
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Wanneer een oculaire overdosering zich voordoet, spoel dan het oog/de ogen met water of een zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing). De meest voorkomende tekenen en symptomen van een overdosis na accidenteel inslikken van bètablokkers zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acuut hartfalen. Wanneer overdosering met BETOPTIC S voorkomt, moet de therapie worden gestaakt en van toepassing zijnde symptomatische en aanvullende therapie worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-glaucoom preparaten en miotica.
ATC-code: S01E D02

Betaxolol is een molecuul dat zowel lipofiele als ook polaire delen bevat. De polaire geprotoneerde ammoniumgroep van betaxolol kan een prikkend of brandend gevoel in het oog veroorzaken. In BETOPTIC S wordt de geprotoneerde ammoniumgroep van betaxolol ionogeen gebonden aan de Amberlite hars. Na indruppeling worden de moleculen betaxolol vervangen door de natriumionen in de traanfilm. Door deze vertraagde afgifte, die gedurende enkele minuten plaatsvindt, verbetert de verdraagbaarheid van BETOPTIC S.

Betaxolol is een lipofiele, vrij selectieve bèta-receptorantagonist, die voornamelijk werkt op de bèta-l-adrenerge receptoren. Het heeft geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit en slechts een gering membraanstabiliserend (lokaal anaesthetisch) effect.

BETOPTIC S verlaagt de verhoogde of normale intra-oculaire druk. In klinische studies werd aangetoond dat betaxolol slechts een gering effect heeft op pulmonale en cardiovasculaire functies.

Bij langdurige behandelingen wordt bij de meeste patiënten de intra-oculaire druk goed onder controle gehouden. Bij sommige patiënten kan echter tachyfylaxie optreden. Aanvullende therapie is in dat geval gewenst.

Het oogdrukverlagende effect van BETOPTIC S is equivalent aan dat van BETOPTIC 5 mg/ml oogdruppels.

BETOPTIC S veroorzaakt geen miosis of accommodatie-spasmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aanvang en duur van de werking na toediening in het oog: over het algemeen kan de werking van betaxolol binnen 30 minuten worden waargenomen, terwijl het maximale effect na 2 uur wordt bereikt. Een enkele dosis zorgt voor een daling van de intra-oculaire druk van 12 uur. De intra-oculaire druk kan ook voor langere perioden goed onder controle worden gehouden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op standaard toxicologisch onderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen met oraal toegediend betaxololhydrochloride zijn alleen bij doseringen ver boven de therapeutische oogheelkundige

dosering schadelijke effecten waargenomen (vermoedelijk als gevolg van de farmacodynamische effecten van hoge systemische blootstelling).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Amberlite (poly(styreendivinylbenzeen)sulfonzuur)
Carbomeer 974 P
Boorzuur (E284)
Mannitol (E421)
Dinatriumedetaat
N-lauroylsarcosine
Zoutzuur (E507) en/of natriumhydroxide (E524) (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml suspensie in een fles (LDPE) met een druppelaar (LDPE) en een verzegelde schroefdop (PE).

Verpakkingsgrootten: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zweden

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

RVG 15337

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 1992.
Datum van laatste verlenging: 1 december 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 20 februari 2025