Penicilline

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Penicilline 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie.
Penicilline 2.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie.
Penicilline 5.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Penicilline 1.000.000 IE: natriumbenzylpenicilline 0,6 g.
Penicilline 2.000.000 IE: natriumbenzylpenicilline 1,2 g.
Penicilline 5.000.000 IE: natriumbenzylpenicilline 3,0 g.
Hulpstof met bekend effect: natrium (39,8 mg per 1.000.000 IE), zie rubriek 4.4.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alle infecties met penicillinegevoelige kiemen, namelijk: niet β-lactamase producerende stafylokokken; streptokokken (indien ß-hemolytische *Streptococcus pyogenes*, minimum 10 dagen behandelen); enterokokken in associatie met andere antibiotica; pneumokokken; niet β-lactamase producerende gonokokken; meningokokken; niet β-lactamase producerende *Haemophilus influenzae*; *treponemata*.
Penicilline, poeder voor oplossing voor injectie, is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar
In het algemeen 4 tot 6 keer 1.000.000-4.000.000 IE per 24 uren.
De volgende doseringen kunnen als richtlijn gelden:

Infecties van de huid en weke delen		
Erysipelas	1.000.000 IE	6x per 24h
Actinomycosis	2-3.000.000 IE	6x per 24h
Gasgangreen	3-4.000.000 IE	6x per 24h
Anthrax	2.000.000 IE	4-6 x per 24h
Infecties van de luchtwegen		
Pneumonie	1.000.000 IE	4-6 x per 24h
Endocarditis	2-3.000.000 IE	6 x per 24h
Pericarditis	3-6.000.000 IE	6x per 24h
Meningitis	2-4.000.000 IE	6x per 24h
Neurosyfilis en congenitale syfilis		
Neurosyfilis	150.000 IE/kg/24h	In 6 doses
Congenitale syfilis	100.000 IE/kg/24h	In 6 doses

Behandelingsduur
De behandeling dient in het algemeen 2 dagen na het verdwijnen van de symptomen voortgezet te worden en duurt minstens 7 dagen. Bij longontsteking moet minstens 5 dagen behandeld worden. Bij geslachtsziekten moet minstens 10 dagen behandeld worden.
Bij anthrax kan na 2-4 dagen de behandeling met orale penicilline worden voortgezet (totale behandelingsduur 7-10 dagen).
Intraveneuze toediening van hoge doses gedurende minimaal 2 weken is nodig bij meningitis, neurosyfilis en bij alle ernstige aandoeningen, waarbij de penetratie van benzylpenicilline bemoeilijkt wordt door purulent exudaat of andere factoren. Bij bacteriële endocarditis of pericarditis dient de behandeling minimaal 4 weken te worden voortgezet, de eerste 1-2 weken gecombineerd met een aminoglycoside. Combinatie met andere therapieën wordt ook aanbevolen voor de behandeling van abcessen van de farynx en de tonsillen. Langdurige hoge doses zijn ook vereist bij Clostridium infecties en actinomycosis. Bij actinomycosis dient de behandeling tenminste 6 weken voortgezet te worden. Ook bij sommige huidinfecties moet minstens 6 weken behandeld worden.
Kinderen tot 12 jaar
500.000 tot 1.000.000 IE, afhankelijk van de leeftijd en het gewicht (100 mg/kg in 4 toedieningen per 24u).
Wijze van toediening
Op aseptische wijze de oplossing maken met als oplosmiddel water voor oplossing voor injectie, 0.9% natriumchloride of 5% dextrose:
Penicilline 1.000.000 IE: ongeveer 3 ml oplosmiddel.
Penicilline 2.000.000 IE: ongeveer 5 ml oplosmiddel.
Penicilline 5.000.000 IE: ongeveer 10 ml oplosmiddel.
Intramusculaire toediening per 24 uren:
Kinderen tot 12 jaar: 500.000 tot 1.000.000 IE, afhankelijk van de leeftijd en het gewicht (100 mg/kg in 4 toedieningen per 24u).
Volwassenen: 4 tot 6 keer 1.000.000-4.000.000 IE.
De intramusculaire injectie moet over meerdere injecties per dag verdeeld worden.
Intraveneuze toediening
Alleen mogelijk door middel van een trage perfusie, voorbehouden voor zeer ernstige infecties welke zeer hoge doses vergen (10.000.000 IE of meer per dag). Voor alle doseringen wordt aangeraden om Penicilline in 100 ml 5% dextrose op te lossen.
Natriumbenzylpenicilline 600 mg is ongeveer equivalent met 1 miljoen eenheden.
Lokale toediening
In de purulente caviteiten of in de gewrichten, 200.000 IE of meer per dag.
Bij gebruik van Penicilline in associatie met andere antibiotica voor de behandeling van enterokokken infecties is een hoge posologie (tot 24.000.000 IE/dag) aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (penicillines).
- Voorgeschiedenis van een ernstige, onmiddellijk optredende overgevoeligheidsreactie (bv. anafylaxie) op een ander bèta-lactam antibioticum (bijv. cefalosporine, carbapenem of monobactam) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Overgevoeligheid voor penicillines of andere bèta-lactam antibiotica dient nagevraagd te worden, zeker vóór parenterale toediening. Benzylpenicilline is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor penicillines. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere bèta-lactam antibiotica zijn mogelijk ook overgevoelig voor benzylpenicilline (zie rubriek 4.3). Benzylpenicilline moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheidsreacties op andere bèta-lactam antibiotica (bv. cefalosporines of carbapenems) en mag niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties. Indien een ernstige allergische reactie of ernstige huidreactie optreedt tijdens de behandeling met benzylpenicilline, moet de behandeling stopgezet worden en geschikte maatregelen worden genomen.
- Tussen penicillines onderling en (in mindere mate) cefalosporines kan kruisresistentie voorkomen.
- Bij voorgeschiedenis van astma of allergische diathese moet men voorzichtig te werk gaan bij inspuiting.
- Ernstige huidreacties (SCARs), inclusief Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), en acute veralgemeende eczemateuze pustula (AGEP) geassocieerd met een behandeling met bèta-lactam antibiotica (inclusief penicillines) zijn gerapporteerd.
- Huidcontact en inhalatie van het poeder voor injectie moeten worden vermeden wegens het risico op allergische reacties.
- De behandeling van allergische verschijnselen (zie rubriek *4.8 Bijwerkingen*) is eerst en vooral symptomatisch. De mineure verschijnselen kunnen verholpen worden door H1-antihistaminica terwijl bij de slechts zelden optredende anafylactische shock bij voorkeur corticosteroïden, epinefrine en eventueel ook zuurstof worden toegediend welke onmiddellijk beschikbaar moeten zijn.
- Bij langdurige behandeling en/of hoge dosering, en zoals bij elke antibioticatherapie, is het aangeraden lever-, nier-, en bloedtesten uit te voeren.
- Surinfectie door *Proteus, Staphylococcus aureus* of *Candida* kan voorkomen, vooral tijdens langdurige behandelingen.
- Overgroei van niet gevoelige micro-organismen komt voor. Resistentie van *S. aureus* en *B. anthracis* komt vaak voor.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie dient de posologie aangepast te worden volgens de creatinineklaring of de creatinemie wegens gevaar voor neurotoxiciteit, tubulusnecrose en anurie.
- Door een verminderde nier- en/of leverfunctie kan een individuele aanpassing van de dosering bij bejaarden noodzakelijk zijn.
- Penicilline, poeder voor oplossing voor injectie bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 39,8 mg natrium per injectieflacon van 1.000.000 IE, 79,5 mg natrium per injectieflacon van 2.000.000 IE en 198,9 mg natrium per injectieflacon van 5.000.000 IE, overeenkomend met respectievelijk 2%, 4% en 10% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel heeft een hoog natriumgehalte. Hiermee dient rekening gehouden te worden, in het bijzonder bij patiënten op een zoutarm dieet.

- Het is nuttig te weten dat 1.000.000 IE natriumbenzylpenicilline 1,73 mEq natrium bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Probenecid, indometacine, fenylbutazon en acetylsalicylzuur remmen de tubulaire secretie van benzylpenicilline. Sommige diagnostische tests kunnen door benzylpenicilline worden verstoord: pseudoglycosurie (testen op basis van reductie). Bij hoge doses kan een vals positieve proteïnereactie in de urine optreden.
- Het gelijktijdig toedienen van een bacteriostatisch werkend antibioticum met name tetracyclines, macroliden en chlooramfenicol kan de bactericide werking van de penicillines tegengaan. Gelijktijdige therapie met aminoglycosiden is mogelijk (synergistische werking).
- Gelijktijdig toedienen van methotrexaat kan door een verminderde klaring van methotrexaat mogelijk leiden tot verhoogde toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Volgens gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft natriumbenzylpenicilline geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Vooralsnog zijn er geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo, de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek *5.3*). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

De diffusie van natriumbenzylpenicilline in de moedermelk - hoewel onbeduidend - sluit geen nadelig effect op de zuigeling uit. Voorzichtigheid is geboden bij toediening tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:
Zeer vaak(≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed –en lymfestelselaandoeningen

Neutropenie komt vaak voor bij langdurige behandeling. Andere hematologische bijwerkingen, zoals agranulocytose, eosinofilie, granulocytopenie of leukopenie, soms in combinatie met hemolytische anemie (frequentie niet bekend), komen zelden voor. Overgevoeligheidsreacties kunnen in zeldzame gevallen remming van stollingsfactoren veroorzaken, waardoor bloedingen kunnen ontstaan en de bloedingstijd kan verlengen. Trombocytopenie (frequentie niet bekend).

Immuunsysteemaandoeningen

Bijwerkingen van natriumbenzylpenicilline betreffen vooral allergische verschijnselen die zich vooral uiten als huiduitslag, maar ook als koorts, afwijkingen in het bloedbeeld, urticaria en soms angio-oedeem (frequentie niet bekend) en anafylactische shock. Niettemin zijn deze reacties zeldzaam. Zij kunnen optreden 48 uren na de aanvang van de behandeling (koorts, artralgie, spierpijnen).
Anafylactische shock treedt meestal op een half uur na injectie en kan zich manifesteren als nausea, bleekheid, tachycardie, ademnood, een verminderd bewustzijn en vasodilatatie. Een Jarisch-Herxheimer reactie kan zich manifesteren bij patiënten die worden behandeld voor syfilis en uit zich meestal als koorts, rillingen, tachycardie, huidreacties, hoofdpijn, keelpijn, spierpijn, nausea en braken. Een enkele keer werd ook een tijdelijk gehoorverlies vastgesteld als gevolg van een allergische reactie. In 5 tot 10 % van de gevallen is allergie voor penicillines gekruist met allergie voor cefalosporines. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere bèta-lactam antibiotica zijn mogelijk ook overgevoelig voor benzylpenicilline (zie rubriek *4.3* en rubriek *4.4*).

Voedings –en stofwisselingsstoornissen

Bij hogere doseringen kunnen hypernatriëmie, hypokaliëmie, metabole alkalose of waterretentie optreden, het laatste vooral bij patiënten met congestieve hartaandoeningen.

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid werd zelden gemeld, vooral bij hoge doses. Na intraveneuze injectie, kunnen zich soms neurologische verschijnselen met convulsies voordoen, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Neuritis werd zeer zelden gemeld. Metabole encephalopathie (frequentie niet bekend).

Hartaandoeningen

Cyanose werd zelden gemeld. Hartaandoeningen als tachycardie en myocarditis komen zeer zelden voor en zijn het gevolg van allergische reacties.

Bloedvataandoeningen

Vasculitis, hypertensie en ischemie werden zelden gemeld.

Maagdarmstelselaandoeningen

Diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile* (zelden). Buikpijn werd zeer zelden gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Hepatitis en cholestase werden zeer zelden gerapporteerd.
Transiënte verhogingen van serumtransaminasen komen voor.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Contactdermatitis en allergische huidreacties treden soms op: vooral huiduitslag en zelden urticaria, (exfoliatieve) dermatitis.
Ernstige huidreacties SCARs (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, acute veralgemeende eczemateuze pustula) zijn gerapporteerd met bèta-lactam antibiotica, inclusief penicillines (zie rubriek 4.4).
Pruritus, rash maculo-papulair, rash morbilliform, erytheem (frequentie niet bekend).

Nier –en urinewegaandoeningen

Bij hoge doses kan, eerder zelden, interstitiële nefritis optreden.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Ontsteking op toedieningsplaats na intramusculaire injectie of infusie van hoge concentraties van het antibioticum kan voorkomen. Intramusculaire injectie van hoge doses kan gepaard gaan met injectieplaatspijn en uitzonderlijk het syndroom van Nicolau veroorzaken.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen kunnen convulsies optreden. Nefrotoxiciteit, anafylactische reacties, effecten op de bloedstolling, hematologische en cardiovasculaire effecten kunnen eveneens voorkomen.

Behandeling

Convulsies kunnen met diazepam worden behandeld. Zo nodig hemodialyse, verder symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: β-lactamase gevoelige penicillines, ATC-code: J01CE01

Werkingsmechanisme

Penicilline G oefent zijn bactericide effect uit op groeiende en delende bacteriën door de synthese van de bacteriële celwand te inhiberen, hoewel de betrokken mechanismen nog niet geheel gekend zijn.

De bacteriële wand bestaat o.a. uit peptidoglycanen die de bacteriële cel beschermt tegen lyse onder invloed van wisselende osmotische druk. Benzylpenicilline inhibeert de finale cross-linking stap van de peptidoglycaanproductie door te binden aan transpeptidasen, penicillinebindende proteïnen op de binnenkant van de bacteriële celmembraan, en deze te inactiveren. Tegenwoordig wordt echter ook aangenomen dat eerdere stappen in de synthese van de celwand eveneens geïnhibeerd kunnen worden. Andere werkingsmechanismen omvatten bacteriële lysis door inactivatie van endogene inhibitoren van bacteriële autolysines.

Farmacodynamische effecten

Spectrum

Natriumbenzylpenicilline is een penicilline van de G-groep en oefent een bactericide werking uit op de meeste voor penicilline-gevoelige grampositieve en gramnegatieve kokken, grampositieve aërobe en anaërobe bacillen en spirocheten.

	KIEMEN	MIC_{50} (µg/ml)
Gram + kokken	*Staphylococcus aureus* (β-lactamase negatief)	0,03
	Streptococcus pyogenes (ß-hemolytisch)	≤ 0,01
	Streptococcus viridans	0,01
	Enterococcus faecalis	2
	Streptococcus pneumoniae	0,015
Gram - kokken	*Neisseria gonorrhoeae* (β-lactamase-negatief)*	0,25
	Neisseria gonorrhoeae (β-lactamase-positief)**	32
	Neisseria meningitidis	0,03
Gram + staafjes	*Bacillus anthracis*	0,015
	Corynebacterium diphtheriae	0,062
	Listeria monocytogenes	0,1
	Clostridium spp.	0,06
Gram - staafjes	*Haemophilus influenzae* (β-lactamase-negatief)	1
Spirochetes	*Treponema pallidum*	
	Leptospira spp.	

* β-lactamase-negatieve stammen met MIC ≤ 0,06 µg/ml zijn gevoelig, met MIC tussen 0.12 en 1 µg/ml zijn intermediair gevoelig en met MIC ≥ 2 µg/ml zijn resistent.

** β-lactamase-positieve stammen met MIC < 2 µg/ml moeten als resistent beschouwd worden.

De voornaamste kiemen resistent aan natriumbenzylpenicilline zijn de volgende:

Enterobacteriaceae, *Brucella, Pseudomonas aeruginosa, Vibrio, Pasteurella* (behalve *P. multocida*), *Mycobacterium, Richettsiae*. De resistentie van de kiemen tegen natriumbenzylpenicilline is gewoonlijk natuurlijk en wordt meestal veroorzaakt door de productie van β-lactamase, een enzym dat penicilline vernietigt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Natriumbenzylpenicilline wordt snel geresorbeerd na parenterale toediening. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na 15 tot 30 minuten. Het wordt echter ook snel door de nieren uitgescheiden, zodat het met korte intervallen moet worden toegediend om een adequate bloedspiegel te handhaven. Voor een dosis van 1.000.000 IE bedraagt de plasmaconcentratie 12 µg/ml. De actieve plasmaconcentratie blijft gewoonlijk gedurende 4 tot 6 uren aanhouden. Een dosis van 5.000.000 IE toegediend via intraveneuze weg gedurende 3 à 5 minuten, geeft een plasmaconcentratie van 400 µg/ml na 5 minuten, 45 µg/ml na een uur en 3 µg/ml na 4 uur.
Distributie
De binding aan plasmaproteïnen bedraagt ongeveer 50 %. De weefseldiffusie gebeurt snel ; de diffusie doorheen de bloed-hersenbarrière is echter zwak indien deze niet ontstoken is. In de liquor en het oogkamervocht werden 1-5% van de bloedconcentraties gemeten. Natriumbenzylpenicilline passeert de placenta (in het amnionvocht wordt 25-30% van de bloedconcentraties bereikt) en wordt in de moedermelk uitgescheiden (5-10% van de bloedconcentraties).
Biotransformatie
Natriumbenzylpenicilline wordt in de lever gedeeltelijk geïnactiveerd. Het voornaamste afbraakproduct is penicilloïnezuur.
Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 minuten bij een normaal individu, maar kan verlengd zijn bij een verstoorde nierfunctie. De excretie geschiedt voornamelijk langs urinaire weg: 5% via glomerulaire filtratie en 80% via tubulaire secretie, een klein gedeelte wordt met de gal uitgescheiden (ongeveer 5%). Binnen 12 uur wordt ± 65% van de in het bloed aanwezige dosis in onveranderde actieve vorm en ± 15% als penicilloïnezuur uitgescheiden. Probenecid kan de tubulaire secretie remmen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Benzylpenicilline wordt door aminozuren en sommige metalen zoals lood, koper en kwik geïnactiveerd. In vitro vermenging met aminoglycosiden, bijvoorbeeld in een infuus, wordt afgeraden omdat dan inactivatie van de aminoglycosiden kan optreden. Deze inactivatie kan ook optreden in serummonsters die beide middelen bevatten.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.
Opmerking: Penicilline, in waterige oplossing voor injectie, moet *ex tempore* bereid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten invloed van licht en vocht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Penicilline 1.000.000 IE: Doos met 1 en 100 injectieflacons.
Penicilline 2.000.000 IE: Doos met 1 en 100 injectieflacons.
Penicilline 5.000.000 IE: Doos met 100 injectieflacons.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Ceres Pharmaceuticals NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

Penicilline 1.000.000 IE: BE101516
Penicilline 2.000.000 IE: BE101491
Penicilline 5.000.000 IE: BE101473

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 mei 1967
Datum van laatste verlenging: 16 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 07/2025