

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

Adapaleen 1 mg (0,1% w/w)

Waterhoudend benzoylperoxide, overeenkomend met 25 mg (2,5% w/w) watervrij benzoylperoxide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Propyleenglycol (E1520) 40 mg/g (4,00% w/w) en 3 mg/g (0,3% w/w) polysorbaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Homogene ondoorzichtige gel van witte tot zeer lichtgele kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit medicijn is geïndiceerd voor cutane behandeling van acne vulgaris wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn (zie rubriek 5.1).

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark 1 mg/g + 25 mg/g gel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 9 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gel dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangedane zones, op een schone en droge huid. Een dunne laag gel dient te worden aangebracht met de vingertoppen, waarbij contact met ogen en lippen vermeden moet worden (zie rubriek 4.4).

Indien er irritatie optreedt, moet de patiënt onmiddellijk geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (bijvoorbeeld om de twee dagen), het gebruik tijdelijk stop te zetten of de behandeling volledig te staken.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts op basis van de klinische toestand. De eerste tekenen van klinische verbetering treden gewoonlijk op na 1 tot 4 weken behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide zijn niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 9 jaar.

Wijze van toediening

Enkel voor cutaan gebruik.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun handen te wassen na het aanbrengen van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), ofwel op zonverbrande huid ofwel op eczemateuze huid.

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvlies. Als het product toch in het oog terechtkomt, spoel dan onmiddellijk met warm water.

Indien overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen wordt vermoed, dient het gebruik van dit geneesmiddel gestaakt te worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of UV-straling moet vermeden worden.

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark mag niet in contact komen met gekleurd materiaal inclusief haar en gekleurde stoffen, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren.

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram gel, overeenkomend met 4,00% w/w wat huidirritatie kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat, wat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel kan tot 2,5 mg benzoëzuur per gram gel bevatten, een afbraakproduct van benzoylperoxide. Benzoëzuur kan plaatselijk irritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit voorgaande ervaring met adapaleen en benzoylperoxide is gebleken dat er geen interacties met andere cutane geneesmiddelen bekend zijn bij gelijktijdig gebruik met de gel. Echter moet gelijktijdig gebruik van andere retinoïden, benzoylperoxide of andere geneesmiddelen met een vergelijkbare werking vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cosmetica met desquamerende werking, irriterend of uitdrogend effect, aangezien dit geneesmiddel het irriterende effect van deze cosmetica kan verergeren.

Gezien de lage absorptiegraad van adapaleen door de menselijke huid is de kans op interactie met systemische medicatie onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2).

De percutane penetratie van benzoylperoxide door de huid is laag en de werkzame stof wordt volledig gemetaboliseerd tot benzoëzuur, dat snel geëlimineerd wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale retinoïden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er kunnen individuele factoren zijn (zoals een

beschadigde huid, overmatig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Adapaleen/benzoylperoxide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden.

Er bestaan geen of beperkte gegevens over het topicaal gebruik van adapalene bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge systemische blootstelling na orale toediening (zie rubriek 5.3).

De klinische ervaring met lokale toepassing van adapaleen en benzoylperoxide tijdens de zwangerschap is beperkt.

Als dit middel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de overdracht van dierlijke of menselijke melk na cutane toediening van adapaleen en benzoylperoxidegel.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark verwaarloosbaar is. Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Om contact met de zuigeling te voorkomen, moet het aanbrengen van deze gel op de borst vermeden worden gedurende de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen humane vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met adapaleen en benzoylperoxide gel.

Nochtans werden er geen effecten van adapalene of benzoylperoxide gezien bij ratten in studies waar de reproductiviteit werd onderzocht (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark kan de volgende bijwerkingen op de behandelingsplaats veroorzaken.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Ooglid-oedeem
Imuunsysteemaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Anafylactische reactie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Dichtgeknepen keel, dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel van de huid, erytheem, huidexfoliatie (schilfering)
	Soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$)	Jeuk, zonverbrande huid
	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (stekende pijn), blaren (blaasjes), huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**

* Post marketing surveillance data

**De meeste gevallen van “brandwond op de toedieningsplaats” waren oppervlakkige brandwonden, maar gevallen van een tweedegraads brandwond of ernstige brandwonden zijn gemeld.

Indien na het aanbrengen van dit geneesmiddel huidirritatie optreedt, is de intensiteit in het algemeen mild tot matig, met lokale tekenen en klachten van intolerantie (erytheem, droge huid, huidafschilfering, branderig gevoel en pijnlijke huid (stekende pijn)) met een piek tijdens de eerste week en die dan vervolgens spontaan afneemt.

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

4.9 Overdosering

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark is enkel bestemd voor eenmaal daags cutaan gebruik.

In geval van per ongeluk inslikken, dienen er gepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-acnegeneesmiddel voor topisch gebruik. Retinoïden voor topicaal gebruik bij acne.

ATC-code: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Adapaleen/Benzoylperoxide Glenmark combineert twee actieve bestanddelen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben.

- Adapaleen: Adapaleen is een chemisch, stabiel derivaat van naftoëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielstudies tonen aan dat adapaleen werkt op de pathologie van *acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire retinoïnezuurreceptoren. Huidige resultaat wijst erop dat adapaleen aangebracht op de huid de differentiatie van folliculaire epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van micro-comedonen. Adapaleen inhibeert de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leukocyten in *in vitro* modellen, bovendien verhindert adapaleen het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro* studies hebben de inhibitie van AP-1 factoren en van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne verminderd kan worden door adapaleen.
- Benzoylperoxide: Benzoylperoxide heeft een antimicrobiële werking, in het bijzonder tegen *Cutibacterium acnes*, welke overmatig aanwezig is in de door acne aangedane haartalgfollikel. Het werkingsmechanisme van benzoylperoxide werd verklaard door de hoge lipofiele activiteit, waardoor het door de epidermis penetreert in de bacteriële membranen en de celmembranen van keratinocyten van de haartalgfollikels. Benzoylperoxide wordt erkend als een effectief breedspectrum antimicrobieel middel voor de behandeling van acne vulgaris. Er werd aangetoond dat het bacteriedodende effect ontstaat door het genereren van vrije radicalen die eiwitten en andere essentiële cellulaire bestanddelen in de wand van de bacteriën oxideren. De minimaal remmende concentratie van benzoylperoxide is bacteriedodend en de doeltreffendheid werd aangetoond bij antibioticagevoelige en antibioticaresistente *C. acnes* stammen. Bijkomend beschikt benzoylperoxide over exfoliatieve en keratolytische eigenschappen

Klinische werkzaamheid en veiligheid van adapaleen/benzoylperoxide in patiënten vanaf 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide gel éénmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in twee 12-weeken durende multicentrische, gecontroleerde klinische studies elk met een vergelijkbare opzet, waarbij adapaleen/benzoylperoxide gel vergeleken wordt met zijn individuele actieve componenten; adapaleen en benzoylperoxide en met de vehikel gel bij acnepatiënten. In totaal werden in studie 1 en 2, 2185 patiënten opgenomen. De verdeling van de patiënten in de twee studies was als volgt: ongeveer 49% mannen en 51% vrouwen, 12 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd van 18,3 jaar; range 12 – 50 jaar), en met 20 tot 50 inflammatoire laesies en 30 tot 100 niet-inflammatoire laesies bij baseline. De patiënten behandelden hun gelaat en andere door acne aangedane zones 1x/dag 's avonds.

De criteria voor werkzaamheid zijn:

- Succespercentage, percentage van patiënten met uitgangswaarde 'laesievrij' en 'bijna laesievrij' in week 12 gebaseerd op de *Investigator's Global Assessment* (IGA);
- Verandering en procentuele verandering vanaf baseline in week 12 in: aantal inflammatoire laesies; aantal niet-inflammatoire laesies; totaal aantal laesies

De resultaten betreffende de werkzaamheid worden weergegeven voor elke studie in tabel 1 en de gecombineerde resultaten in tabel 2. Er werd in beide studies aangetoond dat adapaleen/benzoylperoxide gel doeltreffender is dan de individuele actieve componenten en dan het vehikel. Het netto voordeel (actief bestanddeel min vehikel) van adapaleen/benzoylperoxide gel was groter dan de som van de netto voordelen van de individuele componenten, wat wijst op een versterking van de therapeutische werking van deze stoffen wanneer ze in een vaste dosiscombinatie worden gebruikt. Zowel in studie 1 als in studie 2 werd consistent een snel effect van adapaleen/benzoylperoxide gel waargenomen voor de inflammatoire laesies op week 1. Het effect op

de niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen) was duidelijk tussen de eerste en vierde week van de behandeling. Het voordeel op nodulen bij acne werd niet vastgesteld.

Tabel 1: Klinische werkzaamheid in twee vergelijkende studies

Studie 1				
Studie 1 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=149	Adapaleen N=148	BPO N=149	Vehikel N=71
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Mediaan Reductie (% Reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire laesies	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Totaal aantal laesies	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Studie 2				
Studie 2 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=415	Adapaleen N=420	BPO N=415	Vehikel N=418
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001
Mediaan Reductie (% Reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire laesies	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Totaal aantal laesies	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabel 2 Klinische werkzaamheid in gecombineerde vergelijkende studies

	Adapaleen+BPO N=564	Adapaleen N=568	BPO N=564	Vehikel N=489
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediaan Reductie (% Reductie) in				
Aantal inflammatoire laesies	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Aantal niet-inflammatoire laesies	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Totaal aantal laesies	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinische werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide in kinderen van 9 tot 11 jaar

Gedurende een pediatrische klinische studie, werden 285 kinderen met acne vulgaris, leeftijd 9 – 11 jaar (53% van de onderzochten was 11 jaar, 33% was 10 jaar en 14% was 9 jaar) met een score van 3 (matig) op de IGA schaal en een minimum van 20, maar niet meer dan 100 laesies in totaal (niet-inflammatoir en/of inflammatoir) op het gezicht (inclusief de neus) bij baseline, behandeld met adapaleen/benzoylperoxide gel 1 maal daags gedurende 12 weken.

De studie concludeert dat de werkzaamheid en veiligheidsprofielen van adapaleen/benzoylperoxide gel bij de behandeling van gezichtsacne in deze specifieke jongere leeftijdsgroep consistent zijn met de resultaten van andere cruciale studies in personen met acne vulgaris vanaf 12 jaar, die significante werkzaamheid aantonen met een acceptabele tolerantie. Een aanhoudend vroeg behandelingseffect van adapaleen/benzoylperoxide gel vergeleken met de gel vehikel werd consequent vastgesteld voor alle laesies (inflammatoir, niet-inflammatoir, en totaal) op week 1 en aanhoudend tot week 12.

Studie 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=142	Vehikel N=143
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediaan Reductie (% Reductie) in		
Aantal inflammatoire laesies	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Aantal niet-inflammatoire laesies	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Totaal aantal laesies	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (FK) eigenschappen van adapaleen/benzoylperoxide gel zijn vergelijkbaar met het FK profiel van adapaleen 0.1% gel alleen.

In een klinische FK-studie van 30 dagen met acnepatiënten die behandeld werden met de vastecombinatiegel of met een formule van adapaleen 0,1% in gelijke formulering en onder gemaximaliseerde omstandigheden (toepassing van 2 g gel per dag), was adapaleen niet kwantificeerbaar in de meeste plasmamonsters (kwantificeringsgrens 0,1 ng/ml). In twee bloedmonsters van proefpersonen die met adapaleen/benzoylperoxide gel werden behandeld en in drie bloedmonsters van proefpersonen die met adapaleen 0,1% gel werden behandeld werden lage gehalten aan adapaleen (C_{max} tussen 0,1 en 0,2 ng/ml) gemeten. De hoogste adapaleen AUC_{0-24h} bepaald in de vaste-combinatiegroep bedroeg 1.99 ng.h/ml.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van de vorige klinische FK-studies met verschillende adapaleen 0,1% formuleringen, die constant lage systemische blootstelling aan adapaleen aantoonde.

De percutane penetratie van benzoylperoxide is gering; wanneer het op de huid wordt aangebracht wordt benzoylperoxide volledig omgezet in benzoëzuur dat snel wordt geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-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, fototoxiciteit of carcinogeniciteit.

Studies naar reproductietoxiciteit na orale en dermale toediening van adapaleen werd uitgevoerd bij ratten en konijnen. Bij hoge systemische blootstelling werd een teratogeen effect vastgesteld (orale doseringen vanaf 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werden veranderingen in het aantal ribben of wervels waargenomen.

Dierstudies uitgevoerd met adapaleen/benzoylperoxide gel bestaan uit lokale tolerantiestudies en toxiciteitsstudies bij herhaalde dermale doses op ratten, honden en dwergvarkentjes (tot 13 weken)

waarbij lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie werden aangetoond, zoals verwacht voor een combinatiepreparaat met benzoylperoxide. Systemische blootstelling aan adapaleen na herhaalde dermale toepassing van de vaste combinatie bij dieren is erg laag en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens. Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet in benzoëzuur, en na absorptie via de urine uitgescheiden. De systemische blootstelling is gering.

De reproductieve toxiciteit van adapalene werd getest via de orale weg bij ratten voor vruchtbaarheid.

Er waren geen nadelige effecten op de reproductieve prestatie en vruchtbaarheid, F1 nakomelingen, groei en ontwikkeling van de zuigeling, en de daaropvolgende reproductieve prestatie na de behandeling met oraal adapalene bij doseringen tot 20 mg/kg/dag.

Een toxiciteitsstudie naar reproductie en ontwikkeling die werd uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan orale doseringen benzoylperoxide tot 1000 mg/kg/dag (5 ml/kg) toonde aan dat benzoylperoxide geen teratogeniciteit induceerde noch effecten had op de reproductieve functies bij doseringen tot 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Glycerol
Sepineo P600
Poloxameer 124
Dinatrium edetaat
Natriumdocusaat
Gezuiverd water

Sepineo P600 is een samengestelde hulpstof bestaande uit:
Copolymeer van acrylamide en natriumacryloyldimethyltauraat (1:1), isohexadecaan, polysorbaat 80, sorbitanoleaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.
Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE/LLDPE plastic tubes met een witte HDPE bovenkant met een aluminium afscheurbare verzegeling afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

1 tube van 30g
1 tube van 45g
1 tube van 60g

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 133297

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST