

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yaldigo 1600 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat: 1600 mg mesalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte

Filmomhulde, rood/bruine langwerpige tabletten met een afmeting van 23 x 11 x 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa.

Voor de behandeling van milde tot matig acute vormen. Voor het voorkomen van recidieven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen (>65 jaar)

De dosis dient aangepast te worden aan de ernst van de aandoening en de tolerantie.

Acute fase: in het geval van verslechtering kan de dosering verhoogd worden tot 4800 mg, eenmaal daags of verdeeld over 2-3 dosissen.

Eens klinische remissie is bereikt, dient de dosering geleidelijk verminderd te worden tot de Onderhoudsdosering.

Het voortzetten van de behandeling moet zorgvuldig overwogen worden bij patiënten die na 8 weken nog niet reageerden op de behandeling.

Onderhoudsbehandeling: 1600 mg eenmaal daags.

Andere orale mesalazine-formuleringen zijn beschikbaar als een alternatieve dosis voor onderhoudsbehandeling als meer geschikt wordt beschouwd.

Ouderen

Er werden geen studies uitgevoerd bij oudere mensen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Yaldigo bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal.

De tabletten moeten geheel ingeslikt worden met een glas water. Ze mogen niet gekauwd, geplet of gebroken worden voor het inslikken. De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. Als een of meerdere dosissen niet op tijd zijn ingenomen, moet de volgende dosis genomen worden zoals normaal gepland.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFS < 30 ml/min/1.73 m²).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedtesten (differentiële aantallen bloedcellen; leverfunctieparameters zoals ALAT of ASAT; serum creatinine) en urinestatus (dip-sticks) moeten geëvalueerd worden voor en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelende arts. Als richtlijn wordt aanbevolen om opvolgtesten uit te voeren 14 dagen na het begin van de behandeling, en vervolgens 2 tot 3 testen met een tussenperiode van 4 weken. Als de resultaten normaal zijn, moeten elke drie maand opvolgtesten gehouden worden. Als bijkomende symptomen optreden, moeten de tests onmiddellijk uitgevoerd worden.

Verminderde nierfunctie

Yaldigo mag niet gebruikt worden bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Bij patiënten die nierinsufficiëntie ontwikkelen tijdens de behandeling, moet men denken aan mesalazine-geïnduceerde nefrotoxiciteit, en dan moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden.

Het is aanbevolen dat de nierfunctie gecontroleerd wordt voor en herhaaldelijk tijdens een behandeling met Yaldigo.

Nefrolithiase

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

Bloeddyscrasie

Zeer zelden is er ernstige bloeddyscrasie gemeld. De behandeling met Yaldigo dient onmiddellijk gestopt te worden als er vermoedens of bewijs van bloeddyscrasie zijn (tekenen van onverklaarbare bloedingen, kneuzingen, purpura, bloedarmoede, aanhoudende koorts of keelpijn) en de patiënt moet onmiddellijk medisch advies vragen.

Verminderde leverfunctie

Er is melding gemaakt van verhoogde niveaus van leverenzymen bij patiënten die Yaldigo formuleringen namen. Voorzichtigheid is geboden als Yaldigo wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

Cardiale overgevoeligheidsreacties

Yaldigo-geïnduceerde overgevoeligheidsreacties (myo- en pericarditis) zijn met Yaldigo zelden gemeld. In geval van een vermoedelijke cardiale overgevoeligheid, mag Yaldigo niet opnieuw worden geïntroduceerd. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met vroegere myo- of pericarditis van allergische achtergrond, ongeacht de oorsprong ervan.

Longaandoening

Patiënten met een longaandoening, in het bijzonder astma, moeten zeer zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling met Yaldigo.

Overgevoeligheid voor sulfasalazine

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van bijwerkingen ten gevolge van sulfasalazine, moet de behandeling gebeuren onder strikte medische opvolging.

In geval van acute intolerantiereacties zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijn en huiduitslag, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

Maag- en duodenumulceraties

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve maag- en duodenumulceraties.

Ouderen

Yaldigo moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen; het mag alleen worden toegediend aan patiënten met een normale nierfunctie of milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen, zie rubriek 4.2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn aanwijzingen dat mesalazine het anticoagulerend effect van warfarine kan verminderen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige gebruik van mesalazine en bekende nefrotoxische middelen, zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en azathioprine, of methothrexaat, omdat deze het risico van bijwerkingen van de nier kunnen verhogen.

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke toename van de myelosuppressieve effecten van azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine bij patiënten die gelijktijdig met een van deze preparaten worden behandeld. Levensbedreigende infecties kunnen optreden. Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd voor tekenen van infectie en myelosuppressie. Hematologische parameters, met name het aantal leukocyten, trombocyten en lymfocyten, moeten regelmatig (wekelijks) worden gecontroleerd, vooral bij het begin van een dergelijke combinatietherapie, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Yaldigo bij zwangere vrouwen. Echter, gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen geen nadelig effect van mesalazine op de zwangerschap of op de foetus / het pasgeboren kind. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

In een enkel geval is nierfalen bij een neonaat gerapporteerd, na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g oraal) tijdens de zwangerschap.

Dierstudies op orale mesalazine geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan bij zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling. Yaldigo mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het potentiële voordeel groter is dan het mogelijke risico.

Borstvoeding

N-acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden in moedermelk. Het klinisch belang hiervan is niet vastgesteld. Er is tot op heden slechts beperkte ervaring bij vrouwen die borstvoeding geven. Overgevoelighedsreacties zoals diarree bij zuigelingen kunnen niet uitgesloten worden. Daarom moet Yaldigo alleen gebruikt worden tijdens borstvoeding indien het potentiële voordeel groter is dan het mogelijke risico.

Als de zuigeling diarree krijgt, moet de borstvoeding beëindigd worden.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

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

Er werden geen studies uitgevoerd om de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen na te gaan. Yaldigo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Orgaanspecifieke bijwerkingen met invloed op het hart, de longen, de lever, de nieren, de pancreas, de huid en subcutaan weefsel zijn gerapporteerd. Hoofdpijn (1,7%), hematurie (1,7%), buikpijn (1,5%), ulceratieve colitis (1,5%) en proteïnurie (1,5%) zijn de meest voorkomende productgerelateerde bijwerkingen in het klinische ontwikkelingsprogramma.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestopt als er acute symptomen van intolerantie optreden, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijn en uitslag.

b) Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd uit klinische studies en andere bronnen zijn hieronder vermeld:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklassen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Soms (≥ 1/1,000, < 1/100) | Zelden (≥ 1/10,000, < 1/1,000) | Zeer zelden (< 1/10,000) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|----------------------------------|--|--|--|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Eosinofilie (als deel van een allergische reactie) | | Afwijkend bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie), bloeddyscrasie. | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | Overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, geneesmiddel geïnduceerde koorts, lupus erythematosus syndroom, pancolitis | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Paresthesie | Hoofdpijn, duizeligheid | Perifere neuropathie | |
| Hartaandoeningen | | | Myocarditis, pericarditis | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | Allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspnee, hoest, bronchospasmes, alveolitis, longeosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis), interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie, longaandoening. | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Dyspepsie | | Buikpijn, diarree, flatulentie, nausea, braken | Acute pancreatitis | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | Afwijking in leverfunctieparameters (verhoging van transaminases en cholestase parameters), hepatitis, cholestatiche hepatitis | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Rash | Urticaria, pruritus | Fotosensitiviteit* | Kaalheid | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | | | Myalgia, artralgie | Lupus-achtig syndroom met pericarditis en pleuropericarditis als prominente symptomen maar ook rash en gewrichtspijn |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | Vermindering van nierfunctie inclusief acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, nierfalen dat omkeerbaar kan zijn indien de behandeling vroeg wordt gestopt. | nefrolithiase** |
| Zwangerschap, perinatale periode en puerperium | | | | Oligospermie (omkeerbaar) | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Pyrexie, pijn op de borst | | | |

| Systeem/orgaanklassen | Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) | Zeer zelden ($< 1/10,000$) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|-----------------------|-------------------------------------|--|---|---------------------------------|--|
| Onderzoeken | | | | | Bloed creatinine verhoogd, gewicht verlaagd, creatinine klaring verlaagd, amylase verhoogd, sedimentatiesnelheid van rode bloedcellen verhoogd, lipase verhoogd, BUN verhoogd. |

*zie sectie c)

** Zie rubriek 4.4. voor meer informatie

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een onbekend aantal van de bovengenoemde ongewenste effecten is waarschijnlijk geassocieerd met de onderliggende inflammatoire darmziekte in plaats van met Yaldigo. Dit geldt vooral voor gastro-intestinale ongewenste effecten, artralgie en kaalheid.

Om bloeddyscrasie als gevolg van het ontstaan van beenmergdepressie te voorkomen, dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd, zie rubriek 4.4.

Bij gelijktijdige toediening van mesalazine en immunosuppressieve geneesmiddelen zoals azathioprine, 6-MP of thioguanine, kan een levensbedreigende infectie optreden, zie rubriek 4.5.

Fotosensitiviteit

Meer ernstige reacties worden gemeld bij patiënten met bestaande huidaandoeningen, zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem.

d) Pediatrische patiënten

Er is geen ervaring wat betreft de veiligheid van het gebruik van Yaldigo-tabletten bij pediatrische patiënten. Er wordt verwacht dat de doelorganen van mogelijke bijwerkingen in de pediatrische patiënten dezelfde zijn als bij volwassenen (hart, longen, lever, nieren, pancreas, huid en subcutaan weefsel).

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

Mesalazine is een aminosalicylaatzout, en tekenen van salicylaattoxiciteit omvatten tinnitus, vertigo, hoofdpijn, verwarring, slaperigheid, pulmonaal oedeem, uitdroging als gevolg van zweten, diarree en braken, hypoglykemie, hyperventilatie, verstoring van de elektrolytbalans en bloed-pH en hyperthermie.

Conventionele therapie voor salicylaattoxiciteit kan gunstig zijn bij acute overdosering. Hypoglykemie, vloeistof- en elektrolytendisbalans moet gecorrigeerd worden door toediening van geschikte therapie. Voldoende nierfunctie moet worden behouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: intestinale anti-inflammatoire stoffen, ATC-code: A07EC02

Werkingsmechanisme

Yaldigo bevat mesalazine, ook bekend als 5-aminosalicylzuur, dat een topisch anti-inflammatoir effect heeft op de mucosacellen van het colon door een mechanisme dat nog niet volledig is opgehelderd.

Er werd aangetoond dat Yaldigo de door LTB₄-gestimuleerde migratie van intestinale macrofagen remt door de migratie van macrofagen naar ontstoken plaatsen te beperken. De productie van pro-inflammatoire leukotriënen (LTB₄ en 5-HETE) in macrofagen van de darmwand is daardoor geïnhibeerd. Er werd aangetoond dat Yaldigo PPAR- γ receptoren activeert, die nucleaire activatie van intestinale ontstekingsprocessen tegenwerken.

Farmacodynamische effecten

De Yaldigo tablet bevat een kern van 1600 mg mesalazine bedekt door een coating van meerdere lagen. Dit coating systeem bestaat uit een laag van methacrylzuur - methylmethacrylaat copolymeer (Eudragit S) gecombineerd met zetmeelpartikels bovenop een middelstealkaline bufferlaag (waardoor de vrijgifte van het geneesmiddel wordt

versneld). De coating is ontwikkeld om de vrijgifte van mesalazine te vertragen tot de darmvloeistoffen een pH van 7 bereiken. Het zetmeel kan verteerd worden door darmbacteriën, en dit zorgt voor een tweede trigger voor vrijgifte van mesalazine uit de filmomhulde tablet. Systemische biologische beschikbaarheid /plasmaconcentraties van mesalazine zijn daarom niet relevant voor therapeutische werkzaamheid, maar eerder een criterium voor veiligheid.

Het risico van colorectaal carcinoom (CRC) is licht verhoogd bij colitis ulcerosa.

De effecten waargenomen bij mesalazine in experimentele modellen en bij patiëntenbiopten onderbouwen dat mesalazine colitis-geassocieerde CRC voorkomt door down-regulering van zowel de ontstekingsafhankelijke als niet-ontstekingsafhankelijke signalen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van colitis-geassocieerde CRC. Echter, data van meta-analyses in populaties zowel in remissie als in terugval, geven toch inconsistente klinische informatie over het risico-baten profiel van mesalazine in de carcinogenese van colitis ulcerosa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Milde tot matig acute colitis ulcerosa

Deze indicatie werd onderzocht in een gerandomiseerde, actief-gecontroleerde, dubbelblinde, multi-center, niet-inferioriteit inductiestudie waarbij 817 patiënten dagelijks 3,2 g mesalazine ontvingen gedurende 8 weken.

In week 8 behaalde 22,4% van de Per-Protocol-patiënten die werden behandeld met Yaldigo 1600 mg tabletten met gereguleerde afgifte en 24,6% van de patiënten die werden behandeld met 400 mg mesalazine tabletten, klinische en endoscopische remissie. Het niet-aangepast verschil tussen de groepen was 2,2% (95% betrouwbaarheidsinterval: - 8,1% tot 3,8%). Rekening houdend met de voorgedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van - 10%, werden Yaldigo 1600 mg tabletten met gereguleerde afgifte beschouwd als niet-inferieur aan 400 mg tabletten mesalazine tweemaal daags om klinische en endoscopische remissie te induceren.

In totaal meldden 10,3% van de patiënten die werden behandeld met Yaldigo 1600 mg tabletten met gereguleerde afgifte en 9,8% van de patiënten die 400 mg mesalazine tabletten kregen, behandelingsgerelateerde bijwerkingen. De incidentie van ernstige bijwerkingen in beide behandelingsgroepen was 2,0% versus 1,7%.

Onderhoudsfase

727 patiënten participeerde in een open label extensie (OLE) van de inductiestudie. Een totaal van 243 patiënten die geen respons toonden op week 8 namen deel aan een verlengde inductieperiode van 8 weken met een dagelijkse dosering van 4.8g.

De dagelijkse dosering van Yaldigo in de onderhoudsfase werd toegekend afhankelijk van de inductieresultaten op 8 of 12 weken. Patiënten in klinische remissie (202) kregen 1.6g/dag terwijl patiënten met een klinische response (274) 3.2g/dag kregen. Initiële non-responders op week 8 die na de volgende 8 weken op 4.8g Yaldigo per dag (199) wel een respons vertoonden, bleven op 4.8g voor nogmaals 22 weken.

Op week 38 bleef 70.3% (142/202) met 1.6 g/dag in remissie. Een bijkomende 33.9% (93/274) en 30.7% (61/199) van patiënten in de groep van respectievelijk 3.2 g/dag en 4.8 g/dag, bereikten later een klinische remissie.

De incidentie van ernstige bijwerkingen in de OLE-studie was laag en onafhankelijk van de dagelijkse dosering, met 5.0% (10/202), 4.4% (12/274) en 1.5% (3/199) patiënten getroffen in de groep van 1.6, 3.2 en 4.8 g/dag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Yaldigo tabletten hebben een gereguleerde afgifte van mesalazine die enkel start bij een pH boven 7; dit is in het terminale deel van het ileum en colon. Ongeveer 31% van een orale dosis (in nuchtere toestand) wordt geabsorbeerd, gebaseerd op urinaire excretiedata gedurende 60 uur.

Een enkele dosis van een Yaldigo 1600 mg, tabletten met gereguleerde afgifte resulteerde bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand in een toename van de mesalazine C_{max} en AUC van 1.5 keer, in vergelijking met niet-nuchtere toestand.

Distributie

Ongeveer 43% mesalazine en 78% N-acetylmесalazine is gebonden aan plasmaeiwitten.

Ongeveer 75 % van de toegediende dosis blijft in de darm en het mucosaweefsel.

Het gemiddelde distributievolume (V_{d_w}) was 12.1 L/kg.

Lage concentraties van mesalazine en N-acetylmесalazine werden ontdekt in borstvoeding bij mensen. De klinische betekenis hiervan is nog niet vastgesteld.

Biotransformatie

Mesalazine wordt gemetaboliseerd door de darmmucosa en de lever, tot de inactieve metaboliet N-acetylmесalazine. Op basis van urinaire excretiegegevens wordt de geabsorbeerde dosis voor >95% uitgescheiden als metabolieten.

Eliminatie

De eliminatie van mesalazine is hoofdzakelijk urinair en fecaal in de vorm van mesalazine en zijn N-acetylmetaboliet. Ongeveer 23% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine binnen 60 uur na toediening in niet-nuchtere toestand, en 31% na toediening in nuchtere toestand (enkele dosis van een 1600mg tablet). De mediane eliminatiehalfwaardetijd van mesalazine was 20 uur (spreiding: 5 tot 77 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere relevante preklinische data voor de voorschrijver dan diegene die reeds opgenomen zijn in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat E470B
methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:2)
triethylcitraat
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
macrogol
microkristallijne cellulose
glycerolmonostearaat (40-55)
hypromellose
maïszetmeel
polysorbaat 80
kaliumdiwaterstoffosfaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
natriumzetmeelglycolaat (type A).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen met 30 tabletten, 60 tabletten of 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Tillotts Pharma GmbH,
Warmbacher Strasse 80,
79618 Rheinfelden,
Duitsland

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

RVG 120637

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 14 november 2019.