

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cequa 0,9 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 0,9 mg ciclosporine.

Eén ml van het geneesmiddel bevat 0,9 mg ciclosporine en elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,25 ml geneesmiddel.

Daarom bevat elke verpakking voor eenmalig gebruik 0,225 mg ciclosporine. Dienovereenkomstig bevat elke oogdruppel (ongeveer 0,025 ml) 0,0225 mg ciclosporine.

Hulpstof met bekend effect

Elke druppel oplossing bevat 0,159 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 6,5 tot 7,2 en een osmolaliteit van 160-190 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matig tot ernstig droge-ogensyndroom (keratoconjunctivitis sicca) bij volwassen patiënten die niet adequaat hebben gereageerd op kunstmatige tranen (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde. De respons op de behandeling dient ten minste om de 3 maanden opnieuw te worden beoordeeld.

Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel van dit geneesmiddel in het/de aangetaste oog(en), tweemaal daags (ongeveer 12 uur na elkaar).

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er zijn geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere volwassen patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Het effect van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. De systemische blootstelling aan ciclosporine bij gebruik van dit geneesmiddel is echter zeer laag (zie rubriek 5.2) en er zijn geen speciale overwegingen nodig bij deze populaties.

Pediatrische patiënten

Het effect van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij kinderen. Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel voor de behandeling van tekenen van matig tot ernstig droge-ogensyndroom bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel

Patiënten moet worden opgedragen om eerst hun handen te wassen.

Elke verpakking Cequa voor eenmalig gebruik is bedoeld voor de behandeling van beide ogen bij slechts één patiënt.

Patiënten moet worden opgedragen om nasolacrimale occlusie toe te passen en de oogleden na instillatie 2 minuten te sluiten om de systemische absorptie te verminderen. Dit kan zorgen voor een toename van de lokale werking en een afname van de systemische bijwerkingen.

Cequa kan gelijktijdig met kunstmatige tranen worden gebruikt, met een interval van 15 minuten tussen de producten. De verpakking voor eenmalig gebruik moet onmiddellijk worden weggegooid na toediening in beide ogen.

Om oogletsel en besmetting te voorkomen, dient u patiënten te adviseren de punt van de verpakking voor eenmalig gebruik niet in aanraking te laten komen met het oog of andere oppervlakken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Oculaire of perioculaire maligniteiten of premaligne aandoeningen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik met contactlenzen

Cequa is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen. Als contactlenzen worden gedragen, dienen deze te worden verwijderd voordat de oplossing wordt toegediend. Lenzen mogen 15 minuten na toediening van deze oogheelkundige oplossing opnieuw worden ingedaan.

Gelijktijdige therapieën

De ervaring met de behandeling met ciclosporine bij patiënten met glaucoom is beperkt. Bij gelijktijdige behandeling van deze patiënten met dit geneesmiddel wordt aanbevolen om een regelmatige klinische controle uit te voeren, vooral met bètablokkers waarvan bekend is dat ze de traanafscheiding verminderen.

Infecties

Voordat u begint met de behandeling met Cequa dient u bestaande of vermoede oculaire of peri-oculaire infecties te verhelpen. Als er tijdens de behandeling een infectie optreedt, moet dit geneesmiddel tijdelijk worden gestaakt totdat de infectie is verdwenen.

Effecten op het immuunsysteem

Oogheelkundige geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ciclosporine, kunnen de afweer aantasten van de gastheer tegen lokale infecties en maligniteiten. Regelmatig onderzoek van het oog of de ogen wordt aanbevolen.

Fosfaatgehalte

Cequa bevat fosfaten. Fosfaten kunnen in zeer zeldzame gevallen troebele plekken op het hoornvlies veroorzaken als gevolg van calciumophoping tijdens de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met dit geneesmiddel uitgevoerd.

Combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van ciclosporine met oogdruppels die corticosteroïden bevatten, zou de effecten van ciclosporine op het immuunsysteem kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Cequa wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar de toediening van Cequa bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening van ciclosporine bij een blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze bevinding weinig relevant is voor de klinische doeleinden van dit geneesmiddel.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

De informatie over de effecten van ciclosporine bij pasgeborenen/zuigelingen is zeer beperkt. Bij therapeutische doses ciclosporine in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn. Schadelijke effecten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen worden daarom niet verwacht gezien het lage niveau van eventuele blootstelling, maar kunnen niet worden uitgesloten. De voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en de gezondheid moeten worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan ciclosporine en mogelijke negatieve effecten van ciclosporine op het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ciclosporine op de vruchtbaarheid bij de mens.
Er is geen verminderde vruchtbaarheid gemeld bij dieren die intraveneuze ciclosporine of orale ciclosporine tot hoge doses kregen (zie rubriek 5.3).

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

Oogdruppels kunnen tijdelijk wazig zicht veroorzaken en het vermogen om te rijden of machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten moet geadviseerd worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot hun gezichtsvermogen is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De primaire beoordeling van de veiligheid van dit geneesmiddel is gebaseerd op vehiculum-gecontroleerde onderzoeken. Ondersteunende veiligheidsgegevens worden geleverd door de ongecontroleerde veiligheidsuitbreiding van één onderzoek voor langdurig gebruik en een fase 1-onderzoek bij gezonde vrijwilligers. In de vehiculum-gecontroleerde klinische onderzoeken werden meer dan 520 patiënten met dit geneesmiddel behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn op de indruppelingsplaats (21,6% vs. 3,8% van de proefpersonen in de vehiculumgroep), onmiddellijk waargenomen na toediening van dit geneesmiddel, conjunctivale hyperemie (5,7% vs. 3,6% in de vehiculumgroep) en oogirritatie (1,1% vs. 0,2% in de vehiculumgroep).

Het merendeel van de bijwerkingen die in klinische onderzoeken met het gebruik van dit geneesmiddel zijn gemeld, was oculair en overwegend licht van intensiteit (ongeveer 70% van de bijwerkingen in beide behandelingsgroepen was licht) en verdween in de meeste gevallen zonder behandeling of restklachten. Bijwerkingen van ernstige intensiteit kwamen soms voor.

Het aantal bijwerkingen dat leidde tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel (4,2% vs. 1,7%) was laag in de OTX-101- en vehiculumgroepen.

Van 220 patiënten waren langetermijn-veiligheidsgegevens (blootstelling van 9 tot ≥ 12 maanden) beschikbaar. Bij deze patiënten werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld.

De volgende hieronder genoemde bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinisch onderzoek. Ze zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en ingedeeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivale hyperemie, oogirritatie
	Soms	Verhoogde traanproductie, keratitis punctata, fotofobie, oogpijn, conjunctivaal oedeem, blefaritis, oog- en perioculaire infecties
	Zeer zelden	Gevallen van corneale calcificatie zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met ernstig beschadigde hoornvlies.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de indruppelingsplaats*
	Vaak	Reactie op de indruppelingsplaats Traanproductie op de

		indruppelingsplaats
	Soms	Droogte op de indruppelingsplaats, pruritus op de indruppelingsplaats, hoofdpijn en irritatie van de keel

* Zie rubriek 4.8c

c. **Beschrijving van bepaalde bijwerkingen**

Pijn op de indruppelingsplaats

Pijn op de indruppelingsplaats werd zeer vaak waargenomen bij gebruikers van Cequa. Hoewel deze bijwerking gewoonlijk onmiddellijk na instillatie optreedt, is de pijn van korte duur (seconden tot enkele minuten) en verdwijnt deze zonder dat verdere maatregelen vereist zijn.

Pijn op de indruppelingsplaats was overwegend licht: van de 21,6% patiënten die pijn op de indruppelingsplaats ervoer, was deze pijn bij 17,8% licht.

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

Het is niet waarschijnlijk dat een topische overdosering na oculaire toediening optreedt. Indien overdosering met dit geneesmiddel optreedt, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen voor oogheelkundig gebruik, overige middelen voor oogheelkundig gebruik, ATC-code: S01XA18

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ciclosporine is een calcineurineremmer met een immunosuppressieve en ontstekingsremmende werking. Het remt de activering van transcriptiefactoren die nodig zijn voor T-celactivering en de productie van ontstekingscytokinen, waaronder interleukine 2 (IL-2) en T-celgroefactor (TCGF). Verder kan het de afgifte van anti-inflammatoire cytokines opreguleren.

Bij het droge-ogensyndroom, waarbij een ontstekingsmechanisme betrokken is, inactieveert ciclosporine, geabsorbeerd in T-lymfocyten in het oogoppervlak, calcineurinefosfatase. Hierdoor wordt het vrijkomen van ontstekingsbevorderende cytokinen, zoals IL-2, geblokkeerd.

Klinische werkzaamheid

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid van Cequa werden vastgesteld in twee afzonderlijke, gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, vehiculum-gecontroleerde klinische onderzoeken waaraan in totaal 1.200 volwassen patiënten deelnamen met matig tot ernstig droge-ogensyndroom (SANDE-score ≥ 40) en symptomen die 6 maanden of langer aanwezig waren. Hiervan werden in totaal 524 patiënten behandeld met Cequa en 525 met het vehiculum. Tijdens de werkzaamheidsonderzoeken werden patiënten gedurende 12 weken

tweemaal daags behandeld. Verder was een vereiste dat de patiënten bilateraal droge-ogensyndroom hadden, ondersteund door de aanwezigheid van een lissamine-groen kleuring van de conjunctiva met een score van ≥ 3 tot ≤ 9 van de 12 (NEI-schaal).

De resultaten van deze onderzoeken waren consistent en zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1 Samenvatting van de belangrijkste resultaten

Parameter		OTX-101-2014-0011			OTX-101-2016-001		
		OTX-101	Vehiculu m	p-waarde	OTX-101	Vehiculum	p-Waarde
N ₂ (Ingeschreven/voltooi d)		152/140	152/144		372/347	373/361	
Schirmer-test toename ≥ 10 mm (%)³							
Totaal		16,8%	8,6%	0,0021	16,6%	9,2%	0,0001
B/L <5 mm		20,8	8,9		20,4	10,2	
B/L 5 - 9 mm		18,8	10,8		17,3	10,1	
B/L ≥ 10 mm		13,9	6,8		14,8	8,5	
Gemiddelde Schirmer-test (mm)							
Gemiddelde (SD)	B/L	12,3 (8,67)	12,2 (8,25)		11,89 (7,77)	12,09 (7,73)	
LS gemiddelde (SE)	Δ B/L	3,5 (0,61)	0,4 (0,60)	0,0003	2,80 (0,28)	0,99 (0,27)	<0,0001
LGS totaal (max. score = 12)							
Gemiddelde (SD)	B/L	5,40 (1,75)	5,52 (1,665)		5,42 (1,714)	5,52 (1,767)	
LS gemiddelde (SE)	D B/L	-1,57 (0,133)	-0,83 (0,131)	<0,0001	-1,54 (0,082)	-1,15	0,0007
LGS Temporale regio (max. score = 4)							
Gemiddelde (SD)	B/L	0,92 (0,612)	0,90 (0,627)		0,92 (0,639)	1,00 (0,666)	
LS gemiddelde (SE)	D B/L	-0,34 (0,042)	-0,11 (0,041)	0,0001	-0,33 (0,027)	-0,21 (0,027)	0,0030
LGS Complete klaring (Temporale regio) ³							
		55,4%	37,2%	$\leq 0,0001$	52,9%	45,6%	0,0049
CFS score Totaal (max. score = 20)							
Gemiddelde (SD)	B/L	4,40 (2,847)	4,42 (2,636)		4,06 (2,374)	4,30 (2,650)	
LS gemiddelde (SE)	D B/L	-1,33 (0,149)	-0,43 (0,147)	<0,0001	-1,47 (0,075)	-1,11 (0,074)	0,0007
CFS score Centraal (max. score = 4)							
Gemiddelde (SD)	B/L	0,76 (0,708)	0,75 (0,704)		0,60 (0,597)	0,69 (0,705)	

LS gemiddelde (SE)	D B/L	-0,28 (0,039)	-0,09 (0,039)	0,0005	-0,30 (0,019)	-0,24 (0,019)	0,0159
CFS Complete klaring centraal (%)³							
		50,7%	43,8%	0,0777	65,0%	56,9%	0,0022

B/L = baseline; Δ B/L = Verandering t.o.v. baseline; LGS = lissamine-groen kleuring (conjunctiva), CFS = cornea-kleuring met fluoresceïne

- 1 Opnieuw geanalyseerd om vergelijking met OTX-101-2016-001 te vergemakkelijken.
- 2 N= Intent to Treat-populatie
- 3 n = aantal proefpersonen bij wie slechts één oog reageerde + 2 keer het aantal proefpersonen bij wie beide ogen reageerden. Noemer is 2 keer het aantal proefpersonen.

OTX-101-2014-001 was een doseringsonderzoek met 2 co-primaire eindpunten voor werkzaamheid, namelijk de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline op dag 84 voor de totale conjunctivale kleuringsscore in het aangewezen onderzoeksoog en de globale SANDE symptoomscore. Bij OTX-101-2016-001 was het primaire werkzaamheidseindpunt het percentage patiënten met een toename van ≥ 10 mm ten opzichte van baseline in de Schirmer-testscore op dag 84, op basis van gegevens voor beide ogen. Andere belangrijke secundaire en aanvullende werkzaamheidsvariabelen waren de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de Schirmer-testscore, de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in totale en temporale lissamine-groen kleuring van de conjunctiva, klaring van temporale lissamine-groen kleuring, gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in totale en centrale fluoresceïne kleuring van de cornea en klaring van centrale kleuring van de cornea.

De resultaten van beide klinische onderzoeken waren consistent (Zie Tabel 1). Cequa was superieur aan het vehiculum met betrekking tot verhoogde traanproductie: een groter deel van de met Cequa behandelde proefpersonen reageerde met een toename van de Schirmer-test van ≥ 10 mm vergeleken met de met vehiculum behandelde proefpersonen, en de toename in LS Gemiddelde Schirmer resultaten was hoger in de met Cequa behandelde groep. De met Cequa behandelde patiënten vertoonden een superieure verbetering van schade aan de cornea met behulp van fluoresceïne-kleuring (afname van de LS Gemiddelde Totale CFS score, klaring van CFS in de centrale regio van de cornea en afname van de LS Gemiddelde CFS-score voor de centrale regio) in vergelijking met de met het vehiculum behandelde proefpersonen. Schade aan de conjunctiva (met lissamine-groen kleuring) in de met Cequa behandelde groep was significant verminderd dan in de met het vehiculum behandelde groep, zoals aangetoond door vergelijking van LS Gemiddelde LGS-scores voor het totaal en voor de temporale regio van de conjunctiva, en van klaring van LGS in de temporale regio. Het effect dat werd vastgesteld voor de verbetering van het oogoppervlak (zowel corneale als conjunctivale kleuring) was binnen 28 dagen waarneembaar en bleef behouden gedurende de duur van de studies.

Zowel Cequa als het vehiculum verbeterden de symptomen (SANDE-score) met ongeveer 30% zonder statistisch verschil tussen beide.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cequa in alle subgroepen van pediatrische patiënten met droge-ogensyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Concentraties van ciclosporine in het bloed na tweemaal daagse topische oculaire toediening van Cequa in elk oog van gezonde proefpersonen gedurende maximaal 7 dagen, en eenmaal op dag 8, waren ofwel

niet detecteerbaar of lagen marginaal boven de ondergrens van de assay-kwantificering van 0,100 ng/ml (bereik 0,101 tot 0,195 ng/ml) gedurende maximaal 2 uur na een enkele dosis, en maximaal 4 uur na meerdere doses. De ciclosporinespiegels in het bloed bleven veel lager dan de therapeutische/toxische waarden en overschreden nooit 0,2 ng/ml.

5.3 Gegevens uit 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.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Macrogolglycerolhydroxystearaat
Octoxynol-40
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E339)
Dinatriumfosfaat (E339)
Natriumchloride
Povidon K90 (E1201)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid 2 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van het aluminium zakje: 5 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de verpakkingen voor eenmalige toediening in het foliezakje van aluminium-polyethyleen.

Geopende losse verpakkingen voor eenmalig gebruik die een restant van de oplossing bevatten, moeten onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cequa 0,9 mg/ml oogdruppels, oplossing, wordt verstrekt in verpakkingen voor eenmalig gebruik die gemaakt zijn van lage-dichtheid polyethyleen (LDPE). Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,25 ml van de oplossing.

Cequa verpakkingen voor eenmalig gebruik zijn verpakt in dozen van 60 of 180 verpakkingen voor

eenmalig gebruik: 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik (2 kaarten van 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik) zijn verpakt in een foliezakje van aluminium-polyethyleen; 6 zakjes (60 stuks) of 18 zakjes (180 stuks) zijn verpakt in de kartonnen dozen of multipacks met 180 (3 verpakkingen van 60).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sun Pharmaceutical Industries BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

RVG 130664

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 14 mei 2025