

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teglutik 5 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 5 mg riluzol

Hulpstoffen met bekend effect: 1 ml orale suspensie bevat 400 mg sorbitol E420 (overeenkomend met 571,43 mg vloeibaar sorbitol (70%w/w)).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

suspensie voor oraal gebruik

Lichtbruine, ondoorschijnende, homogene suspensie na handmatig schudden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Teglutik is geïndiceerd om het leven of de tijd tot kunstmatige beademing te verlengen voor patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat riluzol de overleving verlengt voor patiënten met ALS (zie rubriek 5.1). Overleving werd gedefinieerd als patiënten die leefden, niet geïntubeerd waren voor kunstmatige beademing en geen tracheotomie hadden.

Er is geen bewijs dat Teglutik een therapeutisch effect uitoefent op de motorische functie, de longfunctie, de fasciculaties, de spierkracht en de motorische symptomen. Van Teglutik werd niet aangetoond dat het werkzaam was in de late stadia van ALS.

De veiligheid en werkzaamheid van Teglutik werd enkel bestudeerd bij ALS. Daarom mag Teglutik niet worden gebruikt bij patiënten met een andere vorm van motorneuronziekte.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Teglutik mag enkel worden opgestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van motorneuronziekten.

#### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis bij volwassenen of ouderen is 100 mg (50 mg om de 12 uur). Er kan geen significant groter voordeel worden verwacht van hogere dagelijkse doses.

Aanbevolen wordt om tweemaal per dag 10 ml van de suspensie in te nemen (10 ml stemt namelijk overeen met 50 mg riluzol).

Speciale populaties

#### *Pediatrische*

*patiënten:*

Teglutik wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten, door een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van riluzol bij neurodegeneratieve ziekten bij kinderen of adolescenten.

*Patiënten met een nierfunctiestoornis:*  
Teglutik wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis, omdat er bij deze populatie geen onderzoeken met herhaalde doses werden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

*Oudere patiënten:*  
op basis van de farmacokinetische gegevens zijn er geen speciale instructies voor het gebruik van Teglutik bij deze populatie.

*Patiënten met een leverfunctiestoornis:*  
zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2.

#### Wijze van toediening

De suspensie kan oraal worden toegediend en als alternatief is het ook geschikt voor toediening via enterale voedingssondes. Het is niet nodig om te verdunnen met vloeistoffen.

De suspensie wordt toegediend met een geïllustreerde doseerspuit.

Voor instructies over het hanteren van het product voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Een leveraandoening of transaminasen die bij de baseline meer dan driemaal groter zijn dan de bovengrenzen van het normale. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Leverfunctiestoornis:

Riluzol moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van abnormale leverfunctie of aan patiënten met lichtjes verhoogde serumtransaminasen (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT tot 3 maal de bovengrens van het normale (upper limit of the normal range - ULN)), bilirubine en/of gammaglutamyltransferasewaarden (GGT). Verhogingen bij de baseline van verscheidene leverfunctietesten (vooral verhoogde bilirubine) moeten het gebruik van riluzol uitsluiten (zie rubriek 4.8).

Door het risico op hepatitis moeten de serumtransaminasen, ook ALAT, worden gemeten voor en tijdens de behandeling met riluzol. ALAT moet elke maand worden gemeten tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, om de 3 maanden tijdens de rest van het eerste jaar en daarna op regelmatige basis. ALAT-waarden moeten vaker worden gemeten bij patiënten die verhoogde ALAT-waarden ontwikkelen.

Riluzol moet worden stopgezet als de ALAT-waarden stijgen tot 5 maal de ULN. Er is geen ervaring met het verminderen van de dosis of het opnieuw toedienen ervan bij patiënten van wie de ALAT-waarden stijgen tot 5 maal de ULN. Het opnieuw toedienen van riluzol aan patiënten in deze situatie kan niet worden aanbevolen.

#### Neutropenie:

De patiënten moeten er attent op worden gemaakt dat ze elke febrile ziekte aan hun arts moeten melden. Wanneer een febrile ziekte wordt gemeld, moeten artsen het aantal witte bloedcellen controleren en moet riluzol worden stopgezet bij neutropenie (zie rubriek 4.8).

### Interstitiële longziekte

Er werden gevallen van interstitiële longziekte gemeld bij patiënten die met riluzol werden behandeld. Een aantal ervan was ernstig (zie rubriek 4.8). Als er zich ademhalingsymptomen zoals een droge hoest en/of dyspneu ontwikkelen, moet een radiografie van de borstkas worden uitgevoerd. Bij bevindingen die wijzen op een interstitiële longziekte (bv. bilaterale diffuse opaciteiten in de long) moet riluzol onmiddellijk worden stopgezet. In de meeste gemelde gevallen verdwenen de symptomen na stopzetting en van het geneesmiddel en na een symptomatische behandeling.

### Nierfunctiestoornis

Er werden geen onderzoeken met herhaalde doses uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat 4000 mg sorbitol (E420) per 10 ml suspensie voor oraal gebruik.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol bevatten en inname van sorbitol via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om de interacties van riluzol met andere geneesmiddelen te beoordelen. *In-vitro*-onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van humane microsomale leverpreparaten wijzen erop dat CYP 1A2 het voornaamste isozym is dat betrokken is bij het initiële oxidatieve metabolisme van riluzol. Remmers van CYP 1A2 (bv. cafeïne, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, fenacetine, theofylline, amitriptyline and chinolonen) kunnen mogelijk de snelheid van de eliminatie van riluzol verminderen, terwijl inductoren van CYP 1A2 (bv. sigarettenrook, op houtskool geroosterd voedsel, rifampicine en omeprazol) de snelheid van de eliminatie van riluzol kunnen verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Teglutik is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Er is geen klinische ervaring met riluzol bij zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Teglutik is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Het is niet bekend of riluzol in de moedermelk wordt uitgescheiden.

### Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten heeft een lichte aantasting aangetoond van het voortplantingsvermogen en de vruchtbaarheid bij doses van 15 mg/kg/dag (die hoger is dan de therapeutische dosis), mogelijk als gevolg van sedatie en lethargie.

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

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijke duizeligheid of vertigo en mogen niet rijden of geen machines bedienen als deze symptomen optreden.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische fase III-onderzoeken bij ALS-patiënten die behandeld werden met riluzol, waren de vaakst gemelde bijwerkingen asthenie, misselijkheid en abnormale leverfunctietesten.

##### Samenvattingen van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen gerangschikt onder de onderstaande frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Ernstige neutropenie (zie rubriek 4.4)
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactoïde reactie, angio-oedeem	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, orale paresthesie en slaperigheid		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Diarree, buikpijn, braken	Pancreatitis	
Lever- en gal-aandoeningen	Abnormale leverfunctietesten			Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen				Uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Pijn		



## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel, ATC-code: N07XX02.

### Werkingsmechanisme

Hoewel de pathogenese van ALS niet volledig opgehelderd is, wordt geopperd dat glutamaat (de primaire prikkelopwekkende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel) een rol speelt bij celdood tijdens de ziekte. Riluzol moet de glutamaatprocessen remmen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een onderzoek werden 155 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of placebo. Ze werden 12 tot 21 maanden opgevolgd. De overleving, zoals gedefinieerd in de tweede paragraaf van rubriek 4.1, werd significant verlengd voor patiënten die riluzol kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen. De mediane overlevingsduur bedroeg respectievelijk 17,7 maanden versus 14,9 maanden voor riluzol en placebo.

In een dosisbereikonderzoek werden 959 patiënten met ALS gerandomiseerd naar één van de vier behandelingsgroepen: riluzol 50, 100, 200 mg/dag of placebo. Ze werden 18 maanden lang opgevolgd. Bij patiënten die werden behandeld met riluzol 100 mg/dag lag de overleving significant hoger dan bij patiënten die placebo kregen. Het effect van riluzol 50 mg/dag was niet statistisch significant in vergelijking met placebo en het effect van 200 mg/dag was in wezen te vergelijken met het effect van 100 mg/dag. De mediane overlevingsduur benaderde respectievelijk 16,5 maanden versus 13,5 maanden voor riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallele groepen dat was opgezet om de veiligheid en werkzaamheid van riluzol te evalueren bij patiënten in een late fase van de ziekte verschilden de overlevingsduur en de motorische functie met riluzol niet significant van die van placebo. In dit onderzoek had de meerderheid van de patiënten een vitale capaciteit van minder dan 60%.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol bij Japanse patiënten te beoordelen, werden 204 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of placebo. Ze werden 18 maanden lang opgevolgd. In dit onderzoek werd de werkzaamheid beoordeeld op het onvermogen om alleen te lopen, het functieverlies van de bovenste ledematen, tracheostomie, behoefte aan kunstmatige beademing, sondevoeding of overlijden. Tracheostomie-vrije overleving bij patiënten die met riluzol werden behandeld, verschilde niet significant van placebo. Het onderscheidingsvermogen van dit onderzoek om verschillen op te sporen tussen de behandelingsgroepen was echter laag. De meta-analyse met inbegrip van dit onderzoek en de hierboven beschreven onderzoeken vertoonde een minder opvallend effect op de overleving voor riluzol dan voor placebo, hoewel de verschillen statistisch significant bleven.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van riluzol werden geëvalueerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een eenmalige orale toediening van 25 tot 300 mg en na een herhaalde orale toediening van 25 tot 100 mg tweemaal daags. De plasmaspiegels nemen lineair toe met de dosis en het farmacokinetische profiel is onafhankelijk van de dosis. Bij herhaalde toediening (50 mg riluzol tweemaal daags gedurende 10 dagen) stapelt het onveranderd riluzol zich op in het plasma tot ongeveer het 2-voudige en een steady state wordt bereikt in minder dan 5 dagen.

### Absorptie

Riluzol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen de 60 tot 90 minuten bereikt ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml). Ongeveer 90% van de dosis wordt geabsorbeerd en de absolute biologische beschikbaarheid is  $60 \pm 18\%$ .

De snelheid en de mate van absorptie verminderen als riluzol wordt toegediend met vetrijke maaltijden

(daling van  $C_{max}$  met 44%, daling van AUC met 17%).

In een onderzoek naar bio-equivalentie waren de totale blootstelling aan tabletten met riluzol 50 mg en aan orale suspensie met riluzol 5 mg/ml vergelijkbaar. (Verhouding: 106,84%; 90% BI: 96,98-117,71%). Riluzol wordt sneller geabsorbeerd na de toediening van orale suspensie ( $T_{max}$  ongeveer 30 minuten) met een  $C_{max}$  die ongeveer 20% hoger ligt dan na de toediening van tabletten met riluzol (Verhouding: 122,32%; 90% BI: 103,28-144,88%). (zie rubriek 4.8).

### Distributie

Riluzol wordt uitgebreid over het hele lichaam verdeeld en passeert de bloed-hersenbarrière. Het distributievolume van riluzol bedraagt ongeveer  $245 \pm 69$  l ( $3,4$  l/kg). De eiwitbinding van riluzol is ongeveer 97% en het bindt voornamelijk aan serumalbumine en lipoproteïnen.

### Biotransformatie

In het plasma wordt voornamelijk onveranderd riluzol aangetroffen dat uitgebreid wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450, gevolgd door glucuronidatie. In-vitro-onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van humane leverpreparaten hebben aangetoond dat cytochroom P450 1A2 het voornaamste isozym is dat betrokken is bij het metabolisme van riluzol. De metabolieten die zijn geïdentificeerd in de urine zijn drie fenolderivaten, één ureido-derivaat en onveranderd riluzol.

De primaire metabole route voor riluzol is initiële oxidatie via cytochroom P450 1A2 waardoor N-hydroxyriluzol (RPR1 12512) geproduceerd wordt, de voornaamste actieve metaboliet van riluzol. Deze metaboliet wordt snel glucuronogeconjugeerd tot O- en N-glucuroniden.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 9 tot 15 uur. Riluzol wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden. Langs deze weg wordt ongeveer 90% van de dosis uitgescheiden. Glucuroniden waren goed voor meer dan 85% van de metabolieten in de urine. Slechts 2% van een dosis riluzol werd onveranderd aangetroffen in de urine.

### *Speciale populaties*

#### Nierfunctiestoornis:

Er is geen significant verschil in farmacokinetische parameters tussen patiënten met een matige of ernstige chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en  $50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) en gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 50 mg riluzol.

#### Ouderen:

De farmacokinetische parameters van riluzol worden na het toedienen van meerdere doses (behandeling gedurende 4,5 dagen met 50 mg riluzol tweemaal daags) niet beïnvloed bij ouderen ( $> 70$  jaar).

#### Leverfunctiestoornis:

De AUC van riluzol na een eenmalige orale dosis van 50 mg stijgt met ongeveer 1,7 maal bij patiënten met een lichte chronische leverinsufficiëntie en met ongeveer 3 maal bij patiënten met een matige chronische leverinsufficiëntie.

#### Ras:

Uit een klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd om de farmacokinetiek van riluzol en van de metaboliet N-hydroxyriluzol na herhaalde orale toediening tweemaal per dag gedurende 8 dagen bij 16 gezonde Japanse en 16

Kaukasische volwassen mannen te evalueren, bleek dat de Japanse groep minder werd blootgesteld aan riluzol ( $C_{max}$  0,85 [90% BI 0,68-1,08] en  $AUC_{inf}$  0,88 [90% BI 0,69-1,13]) en dat er een vergelijkbare blootstelling was aan de metabooliet. De klinische significantie van deze resultaten is niet bekend.

#### Geslacht:

Er werd een onderzoek naar de bio-equivalentie uitgevoerd tussen Teglutik° (orale suspensie) en RILUTEK° (tabletten). De resultaten vertoonden een bio-equivalentie tussen beide formuleringen bij vrouwelijke proefpersonen terwijl bij mannelijke proefpersonen een hogere blootstelling werd vastgesteld op het vlak van  $C_{max}$  en  $AUC$  van riluzol.

Er wordt echter geen relevante klinische impact verwacht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Riluzol liet noch bij ratten noch bij muizen geen enkel carcinogeen potentieel zien.

Standaard genotoxiciteitstesten uitgevoerd met riluzol waren negatief. Testen op de voornaamste actieve metabooliet van riluzol gaven positieve resultaten in twee *in-vitro*-testen. Intensievere onderzoeken in zeven andere standaard *in-vitro*- of *in-vivo*-testen lieten geen genotoxisch potentieel van de metabooliet zien. Op basis van deze gegevens en rekening houdend met de negatieve onderzoeken omtrent de carcinogese van riluzol bij muizen en ratten wordt het genotoxische effect van deze metabooliet niet als relevant beschouwd bij mensen.

Verlagingen van de parameters van rode bloedcellen en/of veranderingen van de leverparameters werden inconsequent waargenomen in subacute en chronische toxiciteitsstudies bij ratten en apen. Bij honden werd hemolytische anemie waargenomen.

In één toxiciteitsstudie werd met een hogere incidentie de afwezigheid van corpora lutea waargenomen in de ovaria van behandelde vrouwelijke ratten vergeleken met de controlegroep. Deze geïsoleerde bevinding werd niet waargenomen in een andere studie of bij andere diersoorten.

Al deze bevindingen werden waargenomen bij doseringen die 2-10 maal hoger waren dan de humane dosis van 100 mg/dag.

Bij drachtige ratten is de passage van  $^{14}C$ - riluzol via de placenta naar de foetus waargenomen. Bij ratten veroorzaakte riluzol een daling van het percentage zwangerschappen en het aantal innestelingen bij blootstellingsniveaus van ten minste tweemaal de systemische blootstelling van mensen die klinisch behandeld worden. Er zijn geen misvormingen waargenomen in voortplantingsstudies bij dieren.

Bij zogende ratten werd  $^{14}C$ -riluzol in de moedermelk aangetroffen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Vloeibare sorbitol (E420)  
Aluminiummagnesiumsilicaat  
Xanthaangom (E415)  
Sacharinenatrium (E954)  
Simethiconemulsie 30%  
Natriumlaurylsulfaat  
Macrogolcetostearylether  
Water

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar verenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste opening: 15 dagen, zonder speciale bewaarcondities

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met een spuitadapter uit polyethyleen met lage dichtheid en wordt afgesloten met een witte kindveilige schroefdpod uit polyethyleen met hoge dichtheid.

Verpakkingsgrootten van één of twee flessen van 250 ml Teglutik 5 mg/ml orale suspensie.  
Verpakkingsgrootte van één fles van 300 ml Teglutik 5 mg/ml orale suspensie.

De fles is voorzien van een plastic, geïsoleerde, orale doseerspuit. Het spuitlichaam is geïsoleerd in milliliters tot 10 ml.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Teglutik orale suspensie is geschikt voor orale toediening en als alternatief is het ook geschikt voor toediening via enterale voedingssondes.

### Instructie voor orale toediening

De suspensie moet handmatig 30 seconden lang voorzichtig worden geschud door de fles 180° te draaien. De homogeniteit moet visueel worden gecontroleerd.

Open de fles, sluit de doseerspuit aan op de spuitadapter van de fles en keer de fles om. Houd de fles in die positie terwijl u langzaam de hoeveelheid suspensie die overeenstemt met de aanbevolen dosis (10 ml komt namelijk overeen met 50 mg riluzol) opzuigt.

Was na het toedienen van de suspensie de spuit met leidingwater.

Instructies voor toediening via enterale voedingssondes  
Teglutik orale suspensie is geschikt voor gebruik met enterale voedingssondes.  
De compatibiliteit is alleen getest met buizen van siliconen of polyurethaan met diameters van 14 Fr tot 20 Fr.  
Het wordt aanbevolen om de onderstaande instructie te volgen:  
Zorg ervoor dat de sondevoeding voor toediening vrij is van obstructie.  
1. Spoel de enterale buis met 30 ml water  
2. Dien de vereiste dosis Teglutik orale suspensie toe met een geïsoleerd doseerspuitje  
3. Spoel de enterale buis met 30 ml water.

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

ITALFARMACO S.A.  
C/ San Rafael, 3,  
Pol. Ind. Alcobendas,  
Alcobendas, 28108 Madrid  
Spanje

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

BE501102

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 September 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

07/2023