

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram gel bevat 1 mg adapaleen en 25 mg watervrij benzoylperoxide (als water bevattend benzoylperoxide).

Hulpstof met bekend effect:

1 g gel bevat 40 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Witte tot zeer lichtgele, ondoorzichtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cutane behandeling van *acne vulgaris* wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn .

Aknadue is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 9 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Eenmaal drukken geeft een gemiddeld gelgewicht van ongeveer 0,5 g.

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

De duur van de behandeling moet op basis van de klinische toestand door de arts worden bepaald.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aknadue bij kinderen jonger dan 9 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor aanbrenging op de huid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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

Aknadue gel mag niet aangebracht worden op beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), eczemateuze of zonverbrande huid.

Aknadue mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvliezen. Als het product in het oog terechtkomt, moet het oog onmiddellijk met warm water worden gespoeld.

Als een reactie optreedt die gevoeligheid voor een van de componenten van de formule doet vermoeden, moet het gebruik van Aknadue gestaakt worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of uv-stralen moet worden vermeden.

Aknadue mag niet in contact komen met gekleurd materiaal, met inbegrip van haar en gekleurd textiel, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Aknadue bij kinderen jonger dan 9 jaar wordt niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit eerdere ervaring met adapaleen en benzoylperoxide zijn er geen bekende interacties met andere geneesmiddelen die mogelijk op de huid en gelijktijdig met Aknadue worden gebruikt. Andere retinoïden, benzoylperoxide of geneesmiddelen met een vergelijkbare werking mogen echter niet gelijktijdig worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden als cosmetica met desquamerende werking, irriterende of uitdrogende effecten worden gebruikt, omdat deze in combinatie met Aknadue sterkere irriterende effecten kunnen hebben.

Adapaleen wordt bij mensen in geringe mate door de huid geabsorbeerd (zie rubriek 5.2), waardoor de kans op interactie met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk is.

De percutane penetratie van benzoylperoxide in de huid is gering en de werkzame stof wordt volledig omgezet tot benzoëzuur dat snel uitgescheiden wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Oraal toegediende retinoïden zijn in verband gebracht met aangeboren afwijkingen. Wanneer topisch toegediende retinoïden worden gebruikt volgens de voorschriftinformatie, wordt aangenomen dat ze doorgaans leiden tot een geringe systemische blootstelling vanwege een minimale absorptie in de huid. Er kunnen echter individuele factoren zijn (bijvoorbeeld een beschadigde huidbarrière, overmatig gebruik) die bijdragen aan een toegenomen systemische blootstelling.

Zwangerschap

Aknadue is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van topisch adapaleen bij zwangere vrouwen.

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

Klinische ervaring met lokaal aangebracht adapaleen en benzoylperoxide tijdens de zwangerschap is beperkt. Als het product tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de behandeling worden stopgezet.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de overdracht via dierlijke melk of de moedermelk na cutane aanbrenging van een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide gel.

Er worden geen effecten op het met moedermelk gevoede kind verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Aknadue verwaarloosbaar is. Aknadue kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Om blootstelling van de zuigeling door contact te vermijden, moet vermeden worden dat Aknadue op de borstkas wordt aangebracht wanneer het tijdens borstvoeding wordt gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid bij mensen uitgevoerd met een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide gel.

In onderzoek naar de reproductie zijn bij ratten echter geen effecten van adapaleen of benzoylperoxide op de vruchtbaarheid vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn ingedeeld in overeenstemming met de afspraak voor frequentie en de database voor systeem/orgaanklasse van MedDRA:

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

Oogaandoeningen

Niet bekend*: ooglidoedeem.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend*: anafylactische reactie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend*: keelbeklemming, dyspneu.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: droge huid, irriterende contactdermatitis, huidirritatie, brandend gevoel van de huid, erytheem, huidexfoliatie (afschilfering).

Soms: pruritus, zonnebrand.

Niet bekend*: allergische contactdermatitis, zwelling aangezicht, pijn aan de huid (stekende pijn), blaren (blaasjes), huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op toedieningsplaats**.

*gegevens van postmarketing surveillance

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

Als huidirritatie optreedt na aanbrengen van Aknadue, is de intensiteit doorgaans licht of matig, waarbij tekenen en symptomen van lokale verdraagbaarheid (erytheem, droogheid, afschilfering en branderig gevoel van en pijn aan de huid, stekende pijn) het ergst zijn tijdens de eerste week en daarna spontaan afnemen.

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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Aknadue is uitsluitend bestemd voor eenmaal daags cutaan gebruik.

In geval van een accidentele inname moeten gepaste symptomatische maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiacnepreparaten voor topisch gebruik, retinoïden voor topisch gebruik bij acne; ATC-code: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Aknadue combineert twee werkzame stoffen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben.

- Adapaleen: Adapaleen is een chemisch stabiel derivaat van naftoëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielonderzoeken hebben aangetoond dat adapaleen werkt op de pathologie van *acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en het beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire retinoïnezuurreceptoren. Het huidige bewijs duidt erop dat topisch adapaleen de differentiatie van folliculaire epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname

van de vorming van microcomedonen. *In vitro* heeft adapaleen bij testmodellen een remmend effect op de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leukocyten; bovendien remt adapaleen de omzetting van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. In-vitro-onderzoeken hebben de remming van de AP-1-factoren en van de expressie van Toll-achtige 2-receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgemedieerde inflammatoire component van acne door adapaleen wordt verminderd.

- Benzoylperoxide (BPO): Het is aangetoond dat benzoylperoxide een antimicrobiële werking heeft, met name tegen *Cutibacterium acnes*, wat overmatig aanwezig is in de door acne aangedane haartalgfollikel. Daarnaast is aangetoond dat benzoylperoxide een afschilferende en keratolytische werking heeft. Benzoylperoxide is ook sebostatisch, waarbij het de overmatige productie van talg die met acne gepaard gaat, tegengaat.

Klinische werkzaamheid van een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide bij patiënten van 12 jaar en ouder

De veiligheid en werkzaamheid van een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide, eenmaal daags aangebracht voor de behandeling van *acne vulgaris*, werden beoordeeld in twee 12 weken durende, multicentrische, gecontroleerde klinische onderzoeken met een vergelijkbare opzet, waarbij bij acnepatiënten een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide werd vergeleken met zijn afzonderlijke werkzame componenten, adapaleen en benzoylperoxide, en met de gel als vehikel. In totaal werden 2.185 patiënten in onderzoek 1 en onderzoek 2 opgenomen. De verdeling van de patiënten in de twee onderzoeken was ongeveer 49% mannen en 51% vrouwen, 12 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd: 18,3 jaar; bereik: 12-50 jaar), met 20 tot 50 inflammatoire laesies en 30 tot 100 niet-inflammatoire laesies bij de uitgangssituatie. De patiënten behandelden hun gezicht en volgens noodzaak andere door acne aangedane zones eenmaal per dag 's avonds.

De werkzaamheidscriteria waren de volgende:

- (1) succespercentage, percentage patiënten met als beoordeling 'laesievrij' en 'bijna laesievrij' in week 12 op basis van de algemene beoordeling door de onderzoeker (*Investigator's Global Assessment*, IGA);
- (2) verandering en procentuele verandering in week 12 ten opzichte van de uitgangssituatie voor
 - aantal inflammatoire laesies;
 - aantal niet-inflammatoire laesies;
 - totaal aantal laesies.

Voor elk onderzoek afzonderlijk worden de werkzaamheidsresultaten gegeven in tabel 1 en de gecombineerde resultaten worden gegeven in tabel 2. In beide onderzoeken werd aangetoond dat de vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide doeltreffender was dan de afzonderlijke componenten en dan de gel als vehikel. In het algemeen was het nettovoordeel (werkzame stof min vehikel) dat bereikt werd met adapaleen/benzoylperoxide groter dan de som van de nettovoordelen die werden bereikt met de afzonderlijke componenten, wat duidt op een versterking van de therapeutische werking van deze stoffen wanneer ze in een vaste dosiscombinatie worden gebruikt. In onderzoek 1 en onderzoek 2 werd in week 1 van de behandeling consistent een snel effect van de behandeling met de vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide waargenomen voor inflammatoire laesies.

Niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen) vertoonden een duidelijke reactie tussen de eerste en de vierde week van de behandeling.

Het voordeel op nodulen bij acne is niet vastgesteld.

Tabel 1. Klinische werkzaamheid in twee vergelijkende onderzoeken

Onderzoek 1				
Onderzoek 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

Mediane vermindering (% vermindering) voor				
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
Onderzoek 2				
Onderzoek 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
Mediane vermindering (% vermindering) voor				
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 onderzoeken

	Adapaleen+BPO N=564	Adapaleen N=568	BPO N=564	Gel als vehikel N=489
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediane vermindering (% vermindering) voor				
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 een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide bij kinderen van 9 tot en met 11 jaar

Tijdens een klinisch onderzoek met kinderen werden 285 kinderen met *acne vulgaris*, in de leeftijd van 9-11 jaar (53% van de personen was 11 jaar oud, 33% was 10 jaar oud en 14% was 9 jaar oud) met een score van 3 (matig) op de IGA-schaal en minimaal 20, maar niet meer dan 100 laesies in totaal (niet-inflammatoir en/of inflammatoir) op het gezicht (inclusief de neus) bij de uitgangssituatie behandeld met een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide gel eenmaal daags gedurende 12 weken.

Het onderzoek concludeert dat het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide gel bij de behandeling van gezichtsacne in deze specifieke jongere leeftijdsgroep consistent is met de resultaten van andere hoofdonderzoeken bij personen met *acne vulgaris* van 12 jaar en ouder, waarbij een significante werkzaamheid is aangetoond met een acceptabele verdraagbaarheid. Een aanhoudend vroeg behandelingseffect van een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide gel, vergeleken met de gel als vehikel, werd consequent waargenomen voor alle laesies (inflammatoir, niet-inflammatoir en totaal) in week 1 en aanhoudend tot week 12.

Onderzoek 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen + BPO N=142	Gel als vehikel N=143
Succes (laesievrij, bijna laesievrij)	67 (47,2%)	22 (15,4%)

Mediane vermindering (%) (vermindering) voor		
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%)	(18,4%)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (FK-) eigenschappen van de vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide zijn vergelijkbaar met het FK-profiel van adapaleen 0,1% gel alleen.

In een 30 dagen durend, klinisch FK-onderzoek, uitgevoerd bij patiënten met acne die getest werden met de vaste-combinatiegel of met een overeenstemmende formule van adapaleen 0,1% onder gemaximaliseerde omstandigheden (met aanbrenging van 2 g gel per dag), was adapaleen in de meeste plasmamonsters niet kwantificeerbaar (kwantificeringsgrens 0,1 ng/ml). In twee bloedmonsters, afgenomen bij de personen die met de vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide werden behandeld, en in drie bloedmonsters, afgenomen bij personen die met adapaleen 0,1% gel werden behandeld, werden lage adapaleenwaarden ($C_{\max}$ tussen 0,1 en 0,2 ng/ml) gemeten. De hoogste $AUC_{0-24\text{uur}}$ van adapaleen die is bepaald in de vaste-combinatiegroep, bedroeg 1,99 ng.uur/ml.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten die zijn verkregen bij de vorige klinische FK-onderzoeken met verschillende formuleringen van adapaleen 0,1%, waarbij de systemische blootstelling aan adapaleen consistent laag was.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische 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 en carcinogeniciteit.

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

Dieronderzoeken die zijn uitgevoerd met een vaste combinatie van adapaleen/benzoylperoxide omvatten onderzoeken naar lokale verdraagbaarheid en onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dermale dosering bij ratten, honden en dwergvarkentjes gedurende maximaal 13 weken. Daarbij werden lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie aangetoond, zoals verwacht wordt voor een combinatie die benzoylperoxide bevat. Systemische blootstelling aan adapaleen na herhaalde dermale aanbrenging van de vaste combinatie bij dieren is zeer laag en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens. Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet tot benzoëzuur, en na absorptie in de urine uitgescheiden, waarbij de systemische blootstelling beperkt is.

De reproductietoxiciteit van adapaleen werd getest met de orale toediening 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 adapaleen bij doses van maximaal 20 mg/kg/dag.

Een onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit dat werd uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan orale doses benzoylperoxide tot maximaal 1.000 mg/kg/dag (5 ml/kg), toonde aan dat benzoylperoxide geen teratogeniciteit induceerde noch effecten had op de reproductieve functie bij doses tot maximaal 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumdocusaat
Glycerol
Poloxameer 124
Propyleenglycol (E1520)
Sepineo P 600 (copolymeer van acrylamide/natriumacryloyldimethyltauraat in isohexadecaan met polysorbaat 80)
Sorbitanoleaat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden voor het product dat verpakt is in luchtledige flessen van PP, met een luchtledige pomp.
Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden indien bewaard beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aknadue 1 mg/g + 25 mg/g gel kan zijn verpakt als:

30 g, 45 g en 60 g gel in een luchtledige, witte fles van polypropyleen met een luchtledige, bevestigbare pomp vervaardigd van polypropyleen, polyethyleen van zeer lage dichtheid en ethyleenvinylacetaat, voorzien van een activator van polypropyleen en een dop van polypropyleen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoires Medgen
24 rue Erlanger

75016 Paris
FRANCE

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

BE661009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 04/2024