

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puri-Nethol 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg van de werkzame stof mercaptopurine monohydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 59 mg van de hulpstof lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele, ronde, biconvexe tabletten, met breukstreep aan één zijde met de inscriptie PT aan één zijde van de breukstreep en 50 aan de andere zijde van de breukstreep, en glad aan de andere zijde van de tablet.

De breukstreep dient uitsluitend om de tabletten te kunnen breken om ze gemakkelijker te kunnen doorslikken en niet om ze in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mercaptopurine monohydraat is geïndiceerd voor de behandeling van acute leukemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen. Het kan worden gebruikt bij:

- acute lymfatische leukemie (ALL);
- acute promyelocyttaire leukemie (APL) / acute myeloïde leukemie type M3 (AML-M3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met mercaptopurine monohydraat moet plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het behandelen van patiënten met ALL en APL (AML-M3).

Dosering

De dosis wordt bepaald aan de hand van de nauwlettend gecontroleerde hematotoxiciteit en de dosis moet zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd in overeenstemming met het toegepaste behandelprotocol.

Afhankelijk van de behandelfase moeten de aanvangs- of streefdoses bij patiënten met een verminderde of geen activiteit van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) lager zijn (zie rubriek 4.4).

Voor volwassenen en kinderen is de gebruikelijke dosis 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, of 50 tot 75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag, maar de dosis en de duur van toediening zijn afhankelijk van de aard en dosering van andere cytotoxische middelen die in combinatie met mercaptopurine monohydraat worden gegeven.

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden aangepast.

Mercaptopurine monohydraat is in verschillende behandelingschema's voor combinatietherapie bij acute leukemie gebruikt. Voor meer informatie moeten de literatuur en de huidige behandelingsrichtlijnen worden geraadpleegd.

Onderzoek dat is uitgevoerd bij kinderen met acute lymfatische leukemie gaf aan dat toediening van mercaptopurine monohydraat 's avonds het risico op recidief verlaagde in vergelijking met toediening 's ochtends.

Speciale populaties

- *Ouderen*

Bij deze patiënten is het raadzaam de nier- en leverfunctie te controleren, en als er sprake is van een verminderde functie, moet worden overwogen om de dosis mercaptopurine monohydraat te verlagen.

- *Verminderde nierfunctie*

Aangezien de farmacokinetiek van mercaptopurine monohydraat niet formeel is onderzocht bij een verminderde nierfunctie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien een verminderde nierfunctie kan leiden tot een langzamere eliminatie van mercaptopurine en zijn metabolieten, en dus tot een groter cumulatief effect, moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen.

- *Verminderde leverfunctie*

Aangezien de farmacokinetiek van mercaptopurine monohydraat niet formeel is onderzocht bij een verminderde leverfunctie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien er een kans bestaat op verminderde eliminatie van mercaptopurine, moet bij patiënten met een verminderde leverfunctie worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Overstappen van tablet op suspensie voor oraal gebruik en vice versa

Er is ook een suspensie voor oraal gebruik van mercaptopurine monohydraat beschikbaar. De suspensie voor oraal gebruik en de tablet met mercaptopurine monohydraat zijn niet bio-equivalent wat betreft de piekplasmaconcentratie en daarom wordt bij overstappen van de ene formulering op de andere geïntensiverde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Combinatie met xanthineoxidaseremmers*

Wanneer de xanthineoxidaseremmers allopurinol, oxipurinol of thiopurinol gelijktijdig worden toegediend met mercaptopurine monohydraat, is het essentieel dat slechts 25% van de gebruikelijke dosis mercaptopurine monohydraat wordt gegeven aangezien deze middelen het katabolisme van mercaptopurine monohydraat vertragen. Gelijktijdige toediening van andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

- *TPMT-deficiënte patiënten*

Mercaptopurine monohydraat wordt omgezet door het polymorfe TPMT-enzym. Patiënten met weinig of geen erfelijke thiopurine-S-methyltransferase (TPMT)-activiteit lopen een verhoogd risico op ernstige mercaptopurine monohydraatotoxiciteit na conventionele doseringen van mercaptopurine monohydraat en bij hen moet de dosis doorgaans aanzienlijk worden verlaagd. De optimale startdosis voor patiënten met homozygote deficiëntie is niet vastgesteld. Patiënten met verminderde of geen TPMT-activiteit kunnen door middel van TPMT-genotypering of -fenotypering worden opgespoord.

TPMT-onderzoek kan geen vervanging vormen voor hematologische monitoring bij patiënten die mercaptopurine krijgen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- *Patiënten met NUDT15-variant*

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door mercaptopurine monohydraat (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie rubriek 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met mercaptopurine monohydraat aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

Mercaptopurine monohydraat kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten wel steeds dezelfde wijze van toediening gebruiken. De dosis mag niet met melk of zuivelproducten worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Mercaptopurine monohydraat moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten worden ingenomen. Mercaptopurine monohydraat vertoont dagelijkse schommelingen in de farmacokinetiek en werkzaamheid.

Toediening 's avonds in plaats van 's morgens kan het risico van recidief verlagen. Daarom moet de dagdosis van mercaptopurine 's avonds worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdig gebruik met het gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mercaptopurine monohydraat is een werkzame cytotoxische stof en mag uitsluitend gebruikt worden onder leiding van artsen die ervaren zijn in het toedienen van dergelijke stoffen.

Monitoring

Aangezien mercaptopurine monohydraat sterk myelosuppressief is, moet tijdens remissie-inductie dagelijks een volledige bloedtelling worden uitgevoerd. Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd.

Cytotoxiciteit en hematologische monitoring

Behandeling met mercaptopurine monohydraat veroorzaakt beenmergsuppressie, resulterend in leukopenie en trombocytopenie en, minder vaak, in anemie. Tijdens behandeling moeten de hematologische parameters zorgvuldig worden gemonitord. Na stopzetting van de behandeling blijft het aantal leukocyten en bloedplaatjes dalen; daarom moet bij het eerste teken van een abnormaal sterke daling van de aantallen de behandeling onmiddellijk worden onderbroken. Beenmergsuppressie is reversibel als het gebruik van mercaptopurine monohydraat tijdig wordt gestaakt.

Er zijn personen met een erfelijke deficiënte activiteit van het TPMT-enzym die zeer gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van mercaptopurine monohydraat en bij wie zich snel beenmergdepressie kan ontwikkelen na instelling van een behandeling met mercaptopurine monohydraat. Dit probleem zou verergerd kunnen worden door gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Sommige laboratoria bieden tests op TPMT-deficiëntie aan, hoewel van deze tests niet is aangetoond dat ze alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit opsporen. Daarom is nauwlettende monitoring van de bloedceltellingen noodzakelijk. Aanzienlijke dosisverlagingen zijn doorgaans vereist voor homozygote TPMT-deficiënte patiënten om het ontstaan van levensbedreigende beenmergsuppressie te voorkomen.

Een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie is gemeld bij personen die mercaptopurine monohydraat kregen toegediend in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 4.8).

Wanneer wordt overgeschakeld tussen verschillende farmaceutische formuleringen van mercaptopurine is een verhoogde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen.

Immunosuppressie

Immunisatie met een vaccin dat levende organismen bevat, kan bij immuungecompromitteerde ontvangers een infectie veroorzaken. Daarom zijn immunisaties met vaccins die levende organismen bevatten, niet aanbevolen.

In elk geval mogen patiënten die in remissie zijn, geen vaccins met levende organismen krijgen toegediend totdat de patiënt geacht wordt in staat te zijn om op het vaccin te reageren. Het interval tussen de stopzetting van de chemotherapie en het herstel van het vermogen van de patiënt om op vaccins te reageren, is afhankelijk van de intensiteit en het type van de gebruikte geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken, de onderliggende ziekte en andere factoren.

Gelijktijdige toediening van ribavirine en mercaptopurine monohydraat wordt niet aanbevolen. Ribavirine kan de werkzaamheid van mercaptopurine monohydraat verlagen en de toxiciteit ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

Tijdens remissie-inductie bij acute myelogene leukemie is het mogelijk dat de patiënt regelmatig een periode van relatieve beenmergplasie moet overbruggen en het is belangrijk dat er gepaste ondersteunende voorzieningen beschikbaar zijn.

Het kan nodig zijn om de dosering van mercaptopurine monohydraat te verlagen wanneer dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die myelosuppressie als primaire of secundaire toxiciteit hebben (zie rubriek 4.5).

Hepatotoxiciteit

Mercaptopurine monohydraat is hepatotoxisch en tijdens de behandeling moeten wekelijks ter controle leverfunctietests worden uitgevoerd. De plasmaconcentratie van gamma-glutamyltransferase (GGT) kan in het bijzonder een voorspellende factor zijn voor stopzetting van de behandeling wegens hepatotoxiciteit. Frequentere controle kan aanbevolen zijn bij patiënten met vooraf bestaande leverziekte of bij patiënten die een andere, mogelijk hepatotoxische behandeling krijgen. Aan patiënten moet worden opgedragen onmiddellijk met mercaptopurine monohydraat te stoppen bij symptomen van geelzucht (zie rubriek 4.8).

Renale toxiciteit

Tijdens remissie-inductie, wanneer snelle cellysis plaatsvindt, moet de urinezuurconcentratie in bloed en urine worden gecontroleerd aangezien hyperurikemie en/of hyperuricosurie kunnen ontstaan met het risico op urinezuurnefropathie. Hydratatie en alkaliseren van de urine kunnen potentiële renale complicaties tot een minimum reduceren. Verminderde nier- en/of leverfunctie
Voorzichtigheid is geboden tijdens de toediening van mercaptopurine monohydraat bij patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij deze patiënten moet worden overwogen om de dosering te verlagen en de hematologische respons moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Pancreatitis bij off-label behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte

Bij patiënten die voor inflammatoire darmziekte, een niet-goedgekeurde indicatie, worden behandeld, is gemeld dat pancreatitis optreedt bij een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ ('vaak').

Mutageniteit en carcinogeniciteit

Patiënten die immunosuppressiva krijgen, waaronder mercaptopurine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en niet-melanoom), sarcomen (Kaposi en niet-Kaposi) en *in situ* baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Een behandelingsregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurines) dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast, omdat dit zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, sommige met gerapporteerde fatale afloop. Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva, verhoogt het risico op epstein-barrvirus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Er is een toename van chromosoomafwijkingen waargenomen in de perifere lymfocyten bij patiënten met leukemie, bij een patiënt met hypernefroom die een onbekende dosis mercaptopurine monohydraat kreeg en bij patiënten met chronische nierziekte die met doses van 0,4 tot 1,0 mg/kg/dag werden behandeld.

Gezien de werking van mercaptopurine monohydraat op het cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA) is het middel potentieel carcinogeen en moet het theoretische risico van carcinogenese bij deze behandeling in overweging worden genomen.

Er zijn twee gevallen gedocumenteerd van ontstaan van acute niet-lymfatische leukemie bij patiënten die voor niet-neoplastische aandoeningen mercaptopurine monohydraat kregen toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen.

Er is één geval gemeld, waarbij een patiënt die voor pyoderma gangrenosum met mercaptopurine monohydraat werd behandeld en later acute niet-lymfatische leukemie ontwikkelde. Het is echter niet duidelijk of dit deel uitmaakte van het natuurlijke beloop van de ziekte of dat er een oorzakelijk verband was met mercaptopurine monohydraat.

Bij een patiënt met de ziekte van Hodgkin die met mercaptopurine monohydraat en meerdere, aanvullende cytotoxische middelen werd behandeld, ontstond acute myelogene leukemie.

Twaalf en een half jaar na de behandeling met mercaptopurine monohydraat voor myasthenia gravis ontstond bij een vrouwelijke patiënt chronische myeloïde leukemie.

Er zijn gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij patiënten met inflammatoire darmziekte* die werden behandeld met azathioprine (de prodrug van mercaptopurine monohydraat) of mercaptopurine monohydraat en die al dan niet gelijktijdig werden behandeld met anti-TNF—alfa-antilichamen. Dit zeldzame type T-cellymfoom kent een agressief ziekteverloop en is meestal fataal (zie ook rubriek 4.8).

*Inflammatoire darmziekte, of IBD is een niet-goedgekeurde indicatie.

Macrofaagactivatiesyndroom

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* — IBD; niet-goedgekeurde indicatie), en er zou mogelijk een verhoogde gevoeligheid kunnen zijn voor het ontwikkelen van de aandoening bij het gebruik van mercaptopurine. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, dienen evaluatie en behandeling zo vroeg mogelijk te worden gestart, en dient de behandeling met mercaptopurine te worden stopgezet. Artsen

dienen te letten op symptomen van infectie zoals EBV en cytomegalovirus (CMV), omdat dit bekende initiatoren voor MAS zijn.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Purineanalogen (azathioprine en mercaptopurine) kunnen de niacineroute verstoren, wat kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie (pellagra). Er zijn gevallen van pellagra gemeld bij het gebruik van purineanalogen, met name bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekte. De diagnose pellagra moet worden overwogen bij patiënten met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag (dermatitis), gastro-enteritis of neurologische aandoeningen, waaronder cognitieve achteruitgang. Er moet passende medische zorg met niacine-/nicotinamidesuppletie worden geïnitieerd.

Infecties

Patiënten die worden behandeld met mercaptopurine monohydraat alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, inclusief corticosteroiden, hebben een verhoogde gevoeligheid voor een virus-, schimmel- en bacteriële infectie vertoond, inclusief ernstige of atypische infectie en virusreactivering. De infectieziekte en complicaties kunnen bij deze patiënten ernstiger zijn dan bij niet-behandelde patiënten.

Met eerdere blootstelling aan of infectie met het varicellazostervirus dient vóór aanvang van de behandeling rekening te worden gehouden. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, indien nodig inclusief profylactische behandeling. Serologische tests vóór aanvang van de behandeling dienen overwogen te worden met betrekking tot hepatitis B. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, inclusief profylactische behandeling voor gevallen die positief zijn bevestigd door middel van serologische tests. Er zijn gevallen van neutropene sepsis gemeld bij patiënten die mercaptopurine monohydraat voor ALL ontvingen.

Als de patiënt tijdens de behandeling wordt geïnfecteerd, moeten gepaste maatregelen worden getroffen, zoals een geschikte antimicrobiële behandeling en ondersteunende zorg.

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door mercaptopurine monohydraat, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie rubriek 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij latino's, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Pediatrie patiënten

Er zijn gevallen van symptomatische hypoglykemie gemeld bij kinderen met ALL die mercaptopurine monohydraat kregen toegediend (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). De meeste van de gemelde gevallen waren kinderen jonger dan zes jaar of met een lage *body mass index*.

Interacties

Xanthineoxidaseremmers

Patiënten die met de xanthineoxidaseremmers allopurinol, oxipurinol of thiopurinol en mercaptopurine monohydraat worden behandeld, mogen slechts 25% van de gebruikelijke dosis mercaptopurine monohydraat krijgen toegediend, aangezien allopurinol het katabolisme van mercaptopurine monohydraat vertraagt (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Anticoagulantia

Wanneer gelijktijdig orale anticoagulantia met mercaptopurine monohydraat worden toegediend, wordt extra monitoring van de INR (*International Normalised Ratio*) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

TPMT-deficiëntie

Er bestaan personen met een erfelijke deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Na het opstarten van behandeling met 6-mercaptopurine kunnen zij abnormaal gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van 6-mercaptopurine en kunnen zij vatbaar zijn voor het ontstaan van snelle beenmergsuppressie. Dit probleem kan worden verergerd door gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er is ook melding gemaakt van een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie bij personen die 6-mercaptopurine in combinatie met andere cytotoxische middelen kregen toegediend (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Ongeveer 0,3% (1:300) van de patiënten heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft een lage of matige TPMT-activiteit en 90% van de personen heeft een normale TPMT-activiteit. Er is mogelijk ook een groep van ongeveer 2% die een zeer hoge TPMT-activiteit heeft. Bepaalde laboratoria bieden de mogelijkheid om TPMT-deficiëntie te testen, hoewel is gebleken dat deze tests niet alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit detecteren. Daarom is een zorgvuldige controle van het bloedbeeld nog steeds noodzakelijk.

Kruisresistentie

Er vindt meestal kruisresistentie plaats tussen mercaptopurine monohydraat en 6-thioguanine.

Overgevoeligheid

Bij patiënten van wie wordt vermoed dat zij in het verleden een overgevoeligheidsreactie op mercaptopurine monohydraat hebben gehad, mag het gebruik van de prodrug ervan, azathioprine, niet worden aanbevolen, tenzij op basis van allergologische tests is bevestigd dat de patiënt overgevoelig is voor mercaptopurine monohydraat en negatief testte voor azathioprine. Aangezien azathioprine een prodrug van mercaptopurine monohydraat is, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor azathioprine worden getest op overgevoeligheid voor mercaptopurine monohydraat voordat een behandeling wordt opgestart.

Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte aanwijzingen suggereren dat noch mercaptopurine monohydraat noch de prodrug ervan, azathioprine, doeltreffend zijn bij patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening van totale hypoxanthineguaninesyltransferasedeficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan). Bij deze patiënten wordt het gebruik van mercaptopurine monohydraat of azathioprine niet aanbevolen.

Blootstelling aan uv-licht

Patiënten die met mercaptopurine monohydraat worden behandeld, zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en uv-licht moet worden beperkt en aan patiënten moet worden aanbevolen om beschermende kledij te dragen en zonnecrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Veilige verwerking van mercaptopurine monohydraat tabletten — Zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De toediening van 6-mercaptopurine met voedsel kan de systemische blootstelling enigszins verlagen. 6-mercaptopurine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten wel

steeds dezelfde wijze van toediening gebruiken om een grote variabiliteit in blootstelling te vermijden. De dosis mag niet met melk of zuivelproducten worden ingenomen, aangezien deze producten xanthineoxidase, een enzym dat 6-mercaptopurine metaboliseert, bevatten en dit tot een verlaagde plasmaconcentratie van mercaptopurine kan leiden.

Effecten van mercaptopurine op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van het gelekoortsvaccin is gecontra-indiceerd wegens het risico op fatale ziekte bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Vaccinaties met andere vaccins die levende organismen bevatten, worden niet aanbevolen bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

Remming van het anticoagulerend effect van warfarine is gemeld, wanneer dit wordt gegeven in combinatie met mercaptopurine monohydraat. Monitoring van de INR-waarde (*International Normalised Ratio*) wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening met orale anticoagulantia.

Anti-epileptica

Cytotoxische middelen kunnen de intestinale absorptie van fenytoïne verminderen. Zorgvuldige monitoring van de serumspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. De spiegels van andere anti-epileptica kunnen eveneens worden gewijzigd. Tijdens behandeling met 6-mercaptopurine moeten de serumspiegels van anti-epileptica nauwlettend worden gecontroleerd en zo nodig moet de dosis worden aangepast.

Effecten van andere geneesmiddelen op mercaptopurine monohydraat Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol en resulteert in een verminderde omzetting van biologisch actief 6-thioinosinezuur naar biologisch inactief 6-thio-urinezuur.

Wanneer allopurinol en mercaptopurine monohydraat gelijktijdig worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis mercaptopurine monohydraat wordt gegeven aangezien allopurinol de omzettingssnelheid van mercaptopurine monohydraat via xanthineoxidase verlaagt. Ook andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, kunnen de omzetting van mercaptopurine verlagen en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen aangezien er niet voldoende gegevens zijn om een juiste dosisverlaging te bepalen.

Aminosalicylaten

Er is *in vitro* en *in vivo* bewijs dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom kan het nodig zijn om lagere doses van mercaptopurine monohydraat te overwegen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Methotrexaat

Methotrexaat (20 mg/m² oraal) verhoogde de blootstelling aan mercaptopurine (gebied onder de curve, AUC) met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC van mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Bij gelijktijdige toediening van methotrexaat in hoge dosering kan het nodig zijn de dosis mercaptopurine aan te passen.

Infliximab

Er zijn interacties waargenomen tussen azathioprine, een prodrug van mercaptopurine monohydraat, en infliximab. Bij patiënten die azathioprine kregen, traden in de eerste weken na infusie van infliximab voorbijgaande stijgingen op van de 6-TGN-spiegel (6-thioguaninenucleotide, een actieve metaboliet van azathioprine) en een daling van de gemiddelde leukocytentelling. Na 3 maanden waren deze teruggekeerd naar de eerdere waarden.

Ribavirine

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat tot een lagere productie van de werkzame 6-thioguaninenucleotiden leidt. Na gelijktijdige toediening van een prodrug van mercaptopurine monohydraat met ribavirine is ernstige myelosuppressie gemeld. Gelijktijdige toediening van ribavirine en mercaptopurine monohydraat wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen: metabolisme).

Myelosuppressieve middelen

Wanneer mercaptopurine monohydraat met andere myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, is voorzichtigheid geboden. Op basis van hematologische controle kunnen dosisverlagingen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het bewijs voor teratogeniciteit van mercaptopurine monohydraat bij mensen is niet eenduidig. Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen moeten doeltreffende anticonceptiemethoden toepassen tijdens de behandeling en nog eens gedurende minstens drie maanden na de laatst toegediende dosis. De resultaten van dieronderzoek duiden op embryotoxische en embryoletale effecten (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Mercaptopurine monohydraat mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk zwanger zullen worden zonder de risico's zorgvuldig af te wegen tegen de baten.

Het is gebleken dat er aanzienlijke transplacentale en transamniotische overdracht van mercaptopurine monohydraat en de metabolieten ervan plaatsvindt van de moeder naar de foetus.

Er zijn meldingen van premature geboorte en van een laag geboortegewicht na maternale blootstelling aan mercaptopurine monohydraat. Ook zijn er meldingen van congenitale afwijkingen en spontane abortus na maternale of paternale blootstelling. Multiële congenitale afwijkingen zijn gemeld na behandeling van de moeder met mercaptopurine monohydraat in combinatie met andere chemotherapeutica.

Een recenter epidemiologisch rapport duidt erop dat er geen sprake is van een verhoogd risico op preterm geboorte, laag geboortegewicht aterm of congenitale afwijkingen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine.

Aanbevolen wordt de pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine, te controleren op hematologische afwijkingen en immuunsysteemstoornissen.

Er zijn incidentele gevallen van zwangerschapscholestase gemeld die in verband werden gebracht met behandeling met azathioprine (een prodrug van mercaptopurine monohydraat). Indien zwangerschapscholestase wordt vastgesteld, dient er een zorgvuldige beoordeling te worden uitgevoerd van het voordeel voor de moeder en de gevolgen voor de foetus.

Borstvoeding

Mercaptopurine monohydraat is aangetoond in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die werden behandeld met azathioprine en daarom mogen vrouwen die met mercaptopurine monohydraat worden behandeld, geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van behandeling met 6-mercaptopurine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend, maar er is melding gemaakt van succesvol vader-/moederschap na behandeling in de kindertijd of adolescentie.

Na blootstelling aan 6-mercaptopurine in combinatie met corticosteroïden is voorbijgaande ernstige oligospermie gemeld.

Blootstelling van de moeder:

Na behandeling met mercaptopurine monohydraat, toegediend als enkelvoudige chemotherapie tijdens de zwangerschap bij de mens, vooral wanneer het vóór de bevruchting of na het eerste trimester werd toegediend, zijn normale nakomelingen geboren.

Na blootstelling van de moeder zijn gevallen van abortus en vroeggeboorte gemeld. Na blootstelling van de moeder aan behandeling met mercaptopurine monohydraat in combinatie met andere chemotherapeutica zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld.

Blootstelling van de vader:

Na blootstelling van de vader aan mercaptopurine monohydraat zijn congenitale afwijkingen en spontane abortus gemeld.

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

Er zijn geen gegevens over de invloed van mercaptopurine monohydraat op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een nadelige invloed op deze activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van het geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste bijwerking van behandeling met mercaptopurine monohydraat is beenmergsuppressie met leukopenie en trombocytopenie als gevolg.

Er is een gebrek aan actuele klinische documentatie voor mercaptopurine monohydraat als ondersteuning om de frequentie van bijwerkingen nauwkeurig te bepalen. De frequentie categorieën die aan de bijwerkingen hieronder werden toegewezen, zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen zijn er geen gepaste gegevens beschikbaar om de incidentie te berekenen. De incidentie van bijwerkingen kan variëren afhankelijk van de dosis die wordt toegediend en ook wanneer het geneesmiddel in combinatie met andere therapeutische middelen wordt toegediend.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende gebeurtenissen zijn als bijwerkingen geïdentificeerd. De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie:

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 ($< 1/10\ 000$), en
 niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.
 # bij pediatrische patiënten

Lichaamssysteem		Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmata, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en <i>in situ</i> baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Secundaire leukemie en myelodysplasie (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) (een niet-goedgekeurde indicatie) bij gebruik in combinatie met TNF-middelen (zie rubriek 4.4)
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Zeer vaak	Beenmergsuppressie, leukopenie en trombocytopenie
	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoelighedsreacties met de volgende manifestaties zijn gemeld: artralgie, huiduitslag, geneesmiddelenkoorts
	Zelden	Overgevoelighedsreacties met de volgende manifestaties zijn gemeld: gezichtsoedeem
Voedingsstofwisselingsstoornissen en	Vaak	Anorexie
	Niet bekend	Hypoglykemie# Pellagra (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, braken, pancreatitis bij de populatie met IBD (een niet-goedgekeurde indicatie)
	Zelden	Orale ulceratie, pancreatitis (in de goedgekeurde indicatie)
	Zeer zelden	Intestinale ulceratie
	Niet bekend	Stomatitis, Cheilitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Biliaire stasis, hepatotoxiciteit
	Soms	Levernecrose
Huid-onderhuidaandoeningen en	Zelden	Alopecia, erythema nodosum
	Niet bekend	Fotosensibiliteit
Voortplantingsstelselborstaandoeningen en	Zelden	Voorbijgaande oligospermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen en	Niet bekend	Slijmvliesontsteking
Onderzoeken	Niet bekend	Stollingsfactoren verlaagd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen

Mercaptopurine monohydraat is hepatotoxisch bij dieren en bij de mens. De histologische bevindingen bij de mens hebben levernecrose en biliaire stasis aangetoond.

De incidentie van hepatotoxiciteit varieert aanzienlijk en kan bij elke dosis optreden, maar vaker wanneer de aanbevolen dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag of 75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag wordt overschreden.

Controle van de leverfunctietests kan een vroege opsporing van hepatotoxiciteit bewerkstelligen. De plasmaconcentratie van gammaglutamyltransferase (GGT) kan in het bijzonder een voorspellende factor zijn voor stopzetting van de behandeling wegens hepatotoxiciteit. Hepatotoxiciteit is doorgaans reversibel wanneer de behandeling met mercaptopurine monohydraat tijdig wordt stopgezet, maar fatale leverschade heeft reeds plaatsgevonden.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen:

Gastro-intestinale effecten, waaronder nausea, braken en diarree en anorexie kunnen vroege symptomen van overdosering zijn die zijn voorgekomen. Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg, met myelosuppressie als gevolg. De kans is groot dat hematologische toxiciteit ernstiger is bij chronische overdosering dan bij eenmalige inname van mercaptopurine monohydraat. Gestoorde leverfunctie en gastro-enteritis kunnen ook optreden.

Het risico op overdosering is ook verhoogd wanneer xanthineoxidaseremmers gelijktijdig met mercaptopurine monohydraat worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Behandeling:

Aangezien er geen antidotum bekend is, moet het bloedbeeld zorgvuldig worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, algemene ondersteunende maatregelen, samen met een gepaste bloedtransfusie, worden ingesteld. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) zijn mogelijk niet doeltreffend bij overdosering met mercaptopurine monohydraat, tenzij deze maatregelen binnen 60 minuten na inname kunnen plaatsvinden.

Verdere behandeling moet worden ingesteld op basis van klinische indicaties of aanbevelingen van de nationale antigifcentra, indien beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetabolieten, purineanalogen, ATC-code: L01BB02

Werkingsmechanisme

Mercaptopurine monohydraat is een sulfydrylanalogon van de purinebasen adenine en hypoxanthine en werkt als een cytotoxische antimetabooliet.

Mercaptopurine monohydraat is een inactieve prodrug die werkt als een purineantagonist, maar voor een cytotoxische werking is cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguaninenucleotiden vereist. De mercaptopurine monohydraatmetabolieten remmen de *de novo* purinesynthese en purinenucleotide-interconversies. De thioguaninenucleotiden worden ook ingebouwd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de cytotoxische effecten van de werkzame stof. Er is doorgaans sprake van kruisresistentie tussen mercaptopurine monohydraat en 6-thioguanine.

Farmacodynamische effecten

Het cytotoxische effect van mercaptopurine monohydraat kan in verband worden gebracht met de concentratie van thioguaninenucleotiden afgeleid van mercaptopurine monohydraat in rode bloedcellen, maar niet met de plasmaconcentratie van mercaptopurine monohydraat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van oraal mercaptopurine monohydraat toont een aanzienlijke interindividuele variabiliteit, waarschijnlijk als gevolg van het 'first pass'-metabolisme ervan. Bij orale toediening van een dosering van 75 mg/m² bij zeven pediatrische patiënten bedroeg de biologische beschikbaarheid gemiddeld 16% van de toegediende dosis, met een bereik van 5 tot 37%.

Na orale toediening van mercaptopurine monohydraat in een dosis van 75 mg/m² bij 14 kinderen met acute lymfatische leukemie bedroeg de gemiddelde C_{max} 0,89 µM, met een bereik van 0,29 – 1,82 µM, en bedroeg de T_{max} 2,2 uur, met een bereik van 0,5 - 4 uur.

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van mercaptopurine monohydraat was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk in vergelijking met toediening na een nuchtere nacht. Mercaptopurine monohydraat is niet stabiel in melk door de aanwezigheid van xanthineoxidase (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Distributie

Na intraveneuze of orale toediening zijn de concentraties mercaptopurine monohydraat in cerebrospinaal vocht (CSV) laag of verwaarloosbaar (CSV: plasmaverhoudingen van 0,05 tot 0,27). Na intrathecale toediening zijn de concentraties in CSV hoger.

Biotransformatie

Mercaptopurine monohydraat wordt uitgebreid gemetaboliseerd door tal van stapsgewijze routes tot actieve en inactieve metabolieten. Door het complexe metabolisme verklaart de remming van één enzym niet alle gevallen van een gebrek aan werkzaamheid en/of uitgesproken myelosuppressie. De belangrijkste enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van mercaptopurine monohydraat of de afgeleide metabolieten ervan, zijn: het polymorfe enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), xanthineoxidase, inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, die TGN's vormen) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Er zijn ook meerdere inactieve metabolieten die via andere routes worden gevormd.

Er is aangetoond dat polymorfismen in de genen die coderen voor de verschillende enzymssystemen die betrokken zijn bij het metabolisme van mercaptopurine monohydraat, bijwerkingen van behandeling met mercaptopurine monohydraat kunnen voorspellen. Bij personen met TPMT-deficiëntie kunnen bijvoorbeeld zeer hoge cytotoxische thioguaninenucleotideconcentraties ontstaan (zie rubriek 4.4).

Eliminatie

In een onderzoek met 22 volwassen patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurine monohydraat na intraveneuze infusie respectievelijk 864 ml/min/m² en 0,9 uur. De gemiddelde renale klaring die bij 16 van deze patiënten werd gemeld, bedroeg 191 ml/min/m². Na intraveneuze toediening werd slechts ongeveer 20% van de dosis in de urine uitgescheiden als intact geneesmiddel. In een onderzoek met 7 pediatrische patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurine monohydraat na intraveneuze infusie respectievelijk 719 (± 610) ml/min/m² en 0,9 (± 0,3) uur.

Speciale patiëntenpopulaties

- *Ouderen*

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

- *Verminderde nierfunctie*

Onderzoek met een prodrug van mercaptopurine monohydraat heeft geen verschil in de farmacokinetiek van mercaptopurine monohydraat aangetoond bij uremische patiënten in vergelijking met niertransplantatiepatiënten. Er is weinig bekend over de actieve metabolieten van mercaptopurine monohydraat bij een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Mercaptopurine monohydraat en/of de metabolieten ervan worden via hemodialyse uitgescheiden; tijdens een dialyse van 8 uur wordt ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten verwijderd.

- *Verminderde leverfunctie*

Een onderzoek met een prodrug van mercaptopurine monohydraat werd uitgevoerd bij drie groepen van niertransplantatiepatiënten: patiënten zonder leverziekte, patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) en patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose. Het onderzoek toonde aan dat de blootstelling aan mercaptopurine monohydraat 1,6 maal hoger was bij patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) en 6 maal hoger was bij patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose, in vergelijking met patiënten zonder leverziekte (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Mercaptopurine monohydraat is, net als andere antimetabolieten, mutageen en veroorzaakt *in vitro* en *in vivo* chromosoomafwijkingen bij muizen en ratten.

Carcinogeniciteit

Gezien het genotoxische potentieel is mercaptopurine monohydraat mogelijk carcinogeen.

Teratogeniciteit

Mercaptopurine monohydraat veroorzaakt embryoletaliteit en ernstige teratogene effecten bij muis, rat, hamster en konijn in doses die voor de moeder niet toxisch zijn. Bij alle diersoorten zijn de mate van embryotoxiciteit en het type misvormingen afhankelijk van de dosis en het stadium van de dracht op het moment van toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Gemodificeerd maïszetmeel
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles en in de doos, ter bescherming tegen licht. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles met 25 tabletten met een kindveilige sluiting van polyethyleen/polypropyleen met hoge dichtheid en inductiewarmteverzegeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Veilige hantering

Het is aanbevolen om mercaptopurine monohydraat tabletten te hanteren overeenkomstig de geldende lokale aanbevelingen en/of regelgeving voor het hanteren en verwijderen van cytotoxische middelen.

Iemand die Puri-Nethol hanteert, moet vóór en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico op blootstelling te beperken, moeten ouders en zorgverleners wegwerphandschoenen dragen wanneer ze Puri-Nethol hanteren.

Contact van Puri-Nethol met de huid of slijmvliezen moet worden vermeden. Als Puri-Nethol in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, moeten deze onmiddellijk en zorgvuldig worden gewassen met water en zeep.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen Puri-Nethol niet hanteren (zie rubriek 4.6).

Ouders/zorgverleners en patiënten moeten worden geadviseerd om Puri-Nethol uit het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Accidentele inname kan fataal zijn voor kinderen.

Verwijdering

Puri-Nethol is cytotoxisch. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

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

BE058563

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 1962.
Datum van laatste verlenging: {DD/MM/JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025