

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lanvis 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 40 mg tioguanine

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit middel bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Lanvis tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten met breukstreep en 'T40' gedrukt op de bovenzijde, zonder breukstreep of inscriptie op de onderzijde.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lanvis is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van acute leukemie, in het bijzonder acute myeloïde leukemie. Lanvis wordt ook gebruikt bij de behandeling van acute lymfatische leukemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De precieze dosering en de behandelingsduur hangen af van de aard en de dosering van andere cytotoxische middelen, die samen met tioguanine gebruikt worden. De dosering van tioguanine dient zorgvuldig afgestemd te worden op de individuele patiënt.

De absorptie van tioguanine na orale toediening is wisselend. Innemen na de maaltijd en braken kunnen leiden tot verlaging van plasmaspiegels.

Tioguanine kan in elke fase vóór onderhoudstherapie in kortdurende cycli gebruikt worden. Bijvoorbeeld inductie, consolidatie en intensificatie. Tioguanine wordt echter niet aanbevolen voor gebruik gedurende onderhoudstherapie of vergelijkbare langdurige continue behandeling vanwege het hoge risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Volwassenen

Voor volwassenen is de gebruikelijke dosering van tioguanine tussen 60-200 mg per m² lichaamsoppervlak per dag.

Pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten worden dezelfde doseringen als voor volwassen patiënten toegepast.

Ouderen

Er zijn geen specifieke doseringsaanwijzingen voor oudere patiënten. Zie echter ook "Verminderde lever- en/of nierfunctie."

Tioguanine wordt bij oudere patiënten met acute leukemie in dezelfde doseringen als voor jongere patiënten in diverse schema's voor combinatiechemotherapie toegepast.

Verminderde lever- en/of nierfunctie

Bij patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie dient verlaging van de dosis te worden overwogen.

Patiënten met TPMT-deficiëntie

Patiënten met een erfelijke geringe activiteit of afwezigheid van activiteit van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit bij conventionele doses van tioguanine. Bij deze patiënten dient de dosis doorgaans substantieel verlaagd te worden. De optimale startdosis voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses tioguanine tolereren, maar bij sommige patiënten kan een verlaging van de dosis vereist zijn. Genotypische en fenotypische TPMT testen zijn beschikbaar (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 tioguanine (zie 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot voor de NUDT15-variant zijn (zie 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met tioguanine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen, die Lanvis gebruiken, dienen geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lanvis is een actief cytotoxisch middel en mag alleen worden gebruikt onder supervisie van een arts die ervaring heeft met het toedienen van dergelijk middelen.

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie in patiënten met verlaagde immunocompetentie, zoals patiënten die behandeld worden met chemotherapie. In het algemeen wordt aanbevolen om tot tenminste 3 maanden na afronding van de chemotherapie te wachten met vaccineren met levende vaccins. Het beoogde voordeel van vaccinatie dient te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

Effecten op de lever

Tioguanine wordt niet aanbevolen voor onderhoudsbehandeling of vergelijkbare langdurige continue behandeling vanwege het hoge risico op levertoxiciteit gepaard gaande met vasculaire endotheelbeschadiging (zie rubriek 4.2 en 4.8)

Deze hoge levertoxiciteit is waargenomen bij een groot deel van de pediatrische patiënten die tioguanine als onderdeel van de onderhoudsbehandeling voor acute lymfatische leukemie kregen en bij andere condities gedurende continu gebruik van tioguanine. Levertoxiciteit komt in het bijzonder voor bij mannen. Levertoxiciteit kenmerkt zich gewoonlijk als het klinisch syndroom van veno-occlusieve leverziekte (hyperbilirubinemie, pijnlijke hepatomegalie, gewichtstoename door vochtretentie en ascites) of met kenmerken van portale hypertensie (splenomegalie, trombocytopenie en oesophagus varices), histopathologisch gekenmerkt door hepatoportale sclerose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatis en periportale fibrose.

Daarom moet de tioguaninebehandeling worden gestaakt bij patiënten met bewezen levertoxiciteit omdat deze reversibel is.

Controle

Gedurende remissie-inductie moeten volledige bloedcelltellingen worden uitgevoerd. Patiënten moeten tijdens de therapie nauwgezet worden gevolgd.

Patiënten dienen tijdens de therapie onder zorgvuldige controle te staan met bloedcelltellingen en wekelijkse leverfunctietesten. Vroege indicaties van levertoxiciteit zijn tekenen die gepaard gaan met portale hypertensie zoals ernstige trombocytopenie met neutropenie en splenomegalie. Toename van leverenzymen is waargenomen bij levertoxiciteit, maar dit is niet altijd het geval.

Hematologische effecten

Behandeling met tioguanine veroorzaakt beenmergsuppressie leidend tot leukopenie en trombocytopenie (zie Effecten op de lever). Anemie wordt minder vaak waargenomen.

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)-deficiëntie

Wanneer de toediening van tioguanine tijdig wordt gestopt, is de beenmergsuppressie reversibel.

Patiënten met erfelijke deficiëntie van het TPMT- enzym kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van tioguanine en snel neigen tot beenmergsuppressie na het begin van de behandeling. Door gelijktijdige toediening van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine kan de beenmergdepressie verergeren. Sommige laboratoria leveren testen voor TPMT-deficiëntie, maar deze testen kunnen niet alle patiënten met risico op ernstige toxiciteit identificeren. Daarom blijft nauwkeurig monitoren van bloedcelltellingen noodzakelijk.

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door tioguanine, 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 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.

Tijdens remissie-inductie bij acute myeloïde leukemie moeten patiënten regelmatig een periode van relatieve beenmergaplasie overleven en daarom zijn adequate ondersteuningsfaciliteiten van belang.

Patiënten die met myelosuppressieve chemotherapie behandeld worden, zoals tioguanine, zijn bijzonder gevoelig voor een verscheidenheid van infecties.

In het geval van snelle cellulysis moeten adequate voorzorgsmaatregelen worden genomen om hyperurikemie en/of hyperuricosurie en het risico op urinezuur nefropathie te voorkomen (zie rubriek 4.8).

De aantallen leukocyten en thrombocyten kunnen ook na staken van de behandeling blijven dalen. Daarom dient bij de eerste tekenen van een abnormaal sterke vermindering de behandeling tijdelijk te worden onderbroken.

Lesch-Nyhan syndroom

Aangezien tioguanine door het enzym hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase wordt omgezet tot de actieve metaboliet, dient men rekening te houden met de mogelijkheid van resistentie bij patiënten die dit enzym missen, zoals in het geval van het Lesch-Nyhan syndroom. Bij twee kinderen met het Lesch-Nyhan syndroom is resistentie voor azathioprine aangetoond; azathioprine en tioguanine hebben een gemeenschappelijke actieve metaboliet.

UV-blootstelling

Patiënten die met tioguanine worden behandeld zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en UV-straling moet worden beperkt, en patiënten dienen te worden geadviseerd om beschermende kleding te dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Lactose-intolerantie

Patiënten met een lactose-intolerantie moeten erop gewezen worden dat tioguanine een kleine hoeveelheid lactose bevat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinatie met levende vaccins wordt ontraden bij patiënten met verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening van andere myelotoxische stoffen of bestraling, wordt de kans op myelosuppressie vergroot.

In tegenstelling tot mercaptopurine (Puri-Nethol) en azathioprine (Imuran) hoeft de dosering van tioguanine bij gelijktijdige toediening met allopurinol (bijv. Zyloric), om de urinezuurvorming te remmen, niet te worden verlaagd.

Bij de toediening van tioguanine moet men zeer voorzichtig zijn met een gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een TPMT remmende werking zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet aangeraden worden zwangerschap te voorkomen. Er zijn enkele gevallen gemeld van congenitale afwijkingen bij kinderen, waarbij door de vader een combinatie van cytotoxische stoffen, waaronder tioguanine, werd gebruikt. Bij gebruik door de man zowel als door de vrouw moeten tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen worden genomen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tioguanine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Op grond van resultaten uit dierexperimentele studies en het werkingsmechanisme van tioguanine wordt het gebruik van tioguanine tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tioguanine of zijn metabolieten in moedermelk worden uitgescheiden. Gezien de mogelijke schadelijke effecten is het geven van borstvoeding tijdens de behandeling van tioguanine gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van tioguanine op de vruchtbaarheid. Op basis van het werkingsmechanisme zou deze stof de vruchtbaarheid kunnen verminderen.

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

Er zijn geen gegevens over een effect van tioguanine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van tioguanine maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligniteiten worden behandeld, dient hun algemene conditie te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Gewoonlijk wordt tioguanine in combinatie met andere cytotoxische middelen toegepast. Hierdoor is het niet altijd mogelijk om bijwerkingen aan één specifiek geneesmiddel toe te schrijven.

Bijwerkingen zijn hieronder beschreven per orgaanklasse en frequentie. De frequenties van voorkomen 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).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	Zeer vaak	Beenmergfalen (zie rubriek 4.4)
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	Vaak	Stomatitis, gastro-intestinale intolerantie
	Zelden	Necrotiserende colitis
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Zeer vaak	Veno-occlusieve ziekte* Portale hypertensie** Verhoogde leverenzymen, verhoogde alkalinefosfatase en gamma-glutamyltransferase in het bloed, geelzucht, portale fibrose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatitis
	Zelden	Hepatische necrose
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Vaak	Hyperurikemie (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hyperuricosurie en uraat nefropathie (zie rubriek 4.4)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Niet bekend	Lichtgevoeligheid (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: De levertoxiciteit die gepaard gaat met vasculaire endotheelbeschadiging treedt zeer vaak op wanneer tioguanine wordt gebruikt bij onderhoudstherapie of vergelijkbare langdurige continue therapie. Dit wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

* Venocclusieve leverziekte bij kort durende cyclische therapie. Symptomen van venocclusieve leverziekte zijn onder andere hyperbilirubinemie, hepatomegalie, gewichtstoename ten gevolge van vochtretentie en ascites.

** Symptomen van portale hypertensie zijn onder andere splenomegalie, trombocytopenie en slokdarmspataderen

Zelden: Centrilobulaire hepatisch necrose is beschreven bij patiënten met combinatie therapie, orale contraceptiva, hoge dosering van tioguanine en alcohol.

Deze levertoxiciteit is gemeld als reversibel na het stoppen van de toediening met tioguanine als continue therapie (zie rubriek 4.4)

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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg en hematologische toxiciteit zal meestal sterker zijn bij chronische overdosering dan bij één enkele inname van tioguanine.

Behandeling

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld nauwlettend gecontroleerd te worden en dienen algemene ondersteunende maatregelen genomen te worden en zo nodig bloedtransfusies te worden gegeven. Verdere behandeling moet gebeuren zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, waar beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen/purine analoog, ATC-code: L01B B03

Werkingsmechanisme

Tioguanine is een sulfhydryl-analoog van guanine en gedraagt zich als een purine antimetabool. Het wordt geactiveerd tot zijn nucleotide, tioguanylzuur.

De metaboliëten van tioguanine remmen de de-novo purinesynthese en purinenucleotide omzettingen. Tioguanine wordt tevens ingebouwd in nucleïnezuren en er wordt aangenomen dat deze inbouw in DNA (desoxyribonucleïnezuur) bijdraagt tot de cytotoxiciteit van tioguanine.

Farmacodynamische effecten

Tussen tioguanine en mercaptopurine bestaat gewoonlijk kruisresistentie; het is niet te verwachten dat patiënten die een tumor hebben die resistent is voor een van deze middelen, zullen reageren op het andere.

Patiënten met NUDT15-variant

Recente studies duiden erop dat er een sterk verband bestaat tussen de NUDT15-variant NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (ook bekend als NUDT15 R139C [rs116855232]), waarvan men denkt dat het tot een verlies van functie van het NUDT15-enzym leidt, en thiopurine-gemedieerde toxiciteit zoals leukopenie en alopecia. Patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (NUDT15 T risico-allelen) lopen een zeer groot risico op thiopurine-toxiciteit vergeleken met hen die homozygoot zijn voor C.

De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit met een verhoogd risico voor de Aziatische en Latijns-Amerikaanse populatie (zie sectie 4.4).

Genotypische analyse dient te worden uitgevoerd waarmee het NUDT15-genotype wordt bepaald. De voorschrijvend arts wordt geadviseerd om te bepalen of verlaging van de dosis noodzakelijk is op basis van het genetische profiel van de patiënt, dit eventueel in combinatie met het optredend bijwerkingenprofiel tijdens de behandeling.

Patiënten met varianten in zowel het NUDT15- als het TPMT-enzym hebben significant minder tolerantie voor thiopurinen dan patiënten met risico-allelen in slechts een van deze twee genen.”

Het exacte mechanisme van NUDT15-geassocieerde thiopurine-gerelateerde toxiciteit is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij studies met radioactief tioguanine werden maximale bloedspiegels van radioactiviteit in 8 tot 10 uur na orale toediening bereikt en deze namen daarna langzaam af. Gedurende tenminste de eerste 8 uur na intraveneuze toediening blijkt tioguanine de belangrijkste thiopurine in het bloed te zijn. Na intraveneuze toediening van 1-1,2 g tioguanine per m² lichaamsoppervlak werden piekplasmaconcentraties van 61-118 nanomol/ml bereikt.

Na orale toediening van 100 mg/m² worden na 2-4 uur piek plasmaspiegels gevonden van 0,03-0,94 nanomol/ml.

Zowel braken als innemen tijdens de maaltijd leiden tot verlaging van de spiegels.

Distributie

Er zijn slechts beperkte gegevens over de verdeling van tioguanine bij de mens beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur.

Tioguanine dringt door tot in het cerebrospinaal vocht (cerebrospinal fluid , CSF) na toediening van een constante intraveneuze infusie met een dosis van 20 mg/m²/uur gedurende 24 uur bij pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie.

Biotransformatie

Tioguanine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd *in vivo*. De vier verschillende enzymen die verantwoordelijk zijn voor de stofwisseling van tioguanine zijn de volgende: hypoxanthine (guanine) fosforibosyltransferase (H(G)PRT), dat tioguanine omzet in tioguanosine monofosfaat (6-TGMP) wat door proteïnekinasen verder wordt gemetaboliseerd tot de actieve verbinding tioguaninenucleotide (6-TGN); TPMT, dat tioguanine omzet in 6-methyltioguanine (6-MTG, inactieve metaboliet) en 6-TGMP in 6-methyl-TGMP (een inactieve metaboliet), en xanthine oxidase (XDH of XO) en aldehyde oxidase (AO), die tioguanine ook omzetten in inactieve metabolieten. Tioguanine wordt eerst gedeamineerd door guanine-deaminase (GDA) om 6-tioxanthine (6-TX) te vormen en dit wordt een substraat voor de XDH gekatalyseerde vorming van 6-tiourinezuur (6-TUA).

Eliminatie

Plasmaspiegels nemen volgens een bi-exponentieel verloop af met initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk 3 en 5-9 uur.

Pediatrische patiënten

Absorptie van tioguanine bij kinderen met ALL na orale toediening in nuchtere toestand is in een aantal studies geëvalueerd. C_{max}-waarden waren gemiddeld 0,101 μM – 0,315 μM en de mediane T_{max} was gemiddeld 1,5 – 2,5 uur. Onder gevoede omstandigheden was de tioguanine blootstelling aanzienlijk lager dan onder nuchtere condities, voor zowel C_{max} (median 0.071 vs 0.313 μM, p = 0.006) als AUC (median 0.200 vs. 0.586 h•μM, p = 0.006). Hoewel de interpatiënt variabiliteit van tioguanine-concentraties hoog was, waren er geen verschillen in de tioguaninenucleotide-concentratie in rode bloedcellen zes uur na een dosis of bij steady-state, wat erop wijst dat orale toediening van tioguanine op een nuchtere maag niet nodig zou zijn.

Ouderen

Er zijn geen gegevens over de effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van 6-TG.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit en carcinogeniteit

Gezien de werking op cellulair DNA, is tioguanine potentieel mutageen en carcinogeen.

Teratogeniteit

Toediening van 10 mg/kg tioguanine aan ratten had een laag geboortegewicht en misvormingen van nakomelingen tot gevolg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, aardappelzetmeel, Arabische gom (E 414), stearinezuur (E 570), magnesiumstearaat (E 470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flesjes à 25 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien Lanvis een cytotoxisch middel is, dienen tijdens het werken met dit geneesmiddel geschikte beschermende maatregelen te worden genomen. Het is aanbevolen om bij het hanteren van tioguanine tabletten de 'Richtlijnen voor het werken met cytotoxische geneesmiddelen' volgens de geldende lokale aanbevelingen en/of regelgeving te volgen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig 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

RVG 07070

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 1992

Datum van laatste verlenging: 15 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst betreft rubriek 4.2, 4.4 en 5.1: 8 juni 2018