

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minoxidil Intermed 50 mg/g schuim voor cutaan gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke g schuim voor cutaan gebruik bevat 50 mg minoxidil (5% w/w).

Hulpstoffen met bekend effect:

1 g schuim voor cutaan gebruik bevat 560 mg ethanol, 1 mg butylhydroxytolueen, 11,6 mg cetylalcohol en 5,3 mg stearylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor cutaan gebruik.

Wit tot geelachtig romig schuim voor cutaan gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van alopecia androgenetica volgens het vrouwelijke patroon, (kenmerkend dunner worden van het haar in het pariëtale gebied) bij vrouwen van 18 jaar en ouder.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Minoxidil Intermed is uitsluitend voor uitwendig gebruik. Niet aanbrengen op andere delen van het lichaam dan de hoofdhuid.

Het haar en de hoofdhuid dienen vóór de topische aanbrenging van het schuim volledig droog te zijn. Een dosis van 1 g (overeenkomend met het volume van een halve dop) Minoxidil Intermed dient eenmaal daags op de aangedane zone bovenop de hoofdhuid te worden aangebracht. De totale dosering mag niet hoger zijn dan 1 g.

Over het algemeen duurt het bij eenmaaldaagse aanbrenging 12 weken voordat er aanwijzingen voor haargroei kunnen worden verwacht. Gebruikers dienen het gebruik te staken indien er na 24 weken geen verbetering wordt gezien.

Voortgezet gebruik is noodzakelijk om nieuwe haargroei in stand te houden, anders keert de haaruitval of het dunner worden van het haar terug.

Speciale populaties

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor gebruik bij oudere patiënten of bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Minoxidil Intermed wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Houd de houder ondersteboven en druk op de spuitknop om schuim op een niet-absorberend oppervlak zoals een schoon schoteltje of vlakke schaal te spuiten.

Maak een middenscheiding in het gebied van het dunner wordende haar om de hoofdhuid zoveel mogelijk bloot te leggen. Verspreid het schuim over de aangedane gebieden boven op het hoofd en masseer het zachtjes van achter naar voren (in de richting van het voorhoofd) in de hoofdhuid.

Strijk uw haar nog minstens 2 keer aan elke zijde van de middenscheiding uiteen en breng het resterende schuim op elk deel aan volgens de bovenstaande instructies. De handen en het schoteltje of de vlakke schaal dienen na het aanbrengen grondig te worden (af)gewassen om per ongeluk in contact komen met de ogen en slijmvliezen te voorkomen.

Om te vermijden dat het schuim wordt afgespoeld, dient de hoofdhuid gedurende ongeveer 4 uur na het aanbrengen niet te worden blootgesteld aan water.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Minoxidil Intermed dient te worden gebruikt op een normale en gezonde hoofdhuid en mag niet worden aangebracht op een rode, ontstoken, geïnfecteerde, geïrriteerde of pijnlijke hoofdhuid.

Vóór aanvang van de behandeling met schuim met 5% minoxidil voor topisch gebruik dient de patiënt grondig te worden onderzocht en dient de medische voorgeschiedenis te worden geëvalueerd. Endocrinologische aandoeningen, onderliggende systemische aandoeningen of ondervoeding dienen te worden uitgesloten en indien van toepassing dient een specifieke behandeling te worden ingesteld.

Minoxidil is niet geïndiceerd als er geen sprake is van een familieanamnese van haaruitval, de haaruitval plotseling is opgetreden en/of onregelmatig is, de haaruitval een gevolg van een bevalling is of de reden voor de haaruitval onbekend is.

Patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekten, hartritmestoornissen of hypertensie dienen een arts te raadplegen voordat ze Minoxidil Intermed gebruiken.

De patiënt dient het gebruik van Minoxidil Intermed stop te zetten en een arts te raadplegen wanneer hypotensie wordt waargenomen (zie rubriek 4.8) of wanneer de patiënt last heeft van

pijn op de borst, een snelle hartslag, een flauwteaanval of duizeligheid, plotselinge onverklaarde gewichtstoename, gezwollen handen of voeten of aanhoudende roodheid of irritatie van de hoofdhuid.

Bij sommige patiënten zijn bij het gebruik van Minoxidil Intermed veranderingen in de haarkleur en/of -textuur opgetreden.

Wanneer de behandeling met minoxidil wordt stopgezet, treedt opnieuw haaruitval op.

Een toename van haaruitval kan optreden doordat de rustfase (telogene fase) van het haar door de werking van minoxidil overgaat in de groeifase (anagene fase) van het haar (oude haren vallen uit als nieuw haar in de plaats groeit). Deze tijdelijke toename van haaruitval treedt gewoonlijk twee tot zes weken na aanvang van de behandeling op en neemt na een paar weken weer af (eerste teken van de werking van minoxidil). Indien de haaruitval aanhoudt, dienen gebruikers met het gebruik van Minoxidil Intermed te stoppen en hun arts te raadplegen.

Gebruikers dienen ervan op de hoogte te zijn dat, hoewel uitgebreid gebruik van Minoxidil Intermed geen aanwijzingen heeft opgeleverd dat voldoende minoxidil wordt geabsorbeerd om systemische effecten te veroorzaken, een grotere absorptie als gevolg van misbruik, individuele variabiliteit, ongewone gevoeligheid of een verminderde intactheid van de epidermale barrière veroorzaakt door ontsteking of ziekteprocessen in de huid (bijv. excoriatie van de hoofdhuid, of psoriasis op de hoofdhuid) kunnen leiden tot systemische effecten.

Per ongeluk innemen kan ernstige bijwerkingen met betrekking tot het hart veroorzaken. Daarom moet dit product buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Meer dan de aanbevolen dosis gebruiken of vaker aanbrengen levert geen verbetering van de resultaten op.

Door overbrenging van het product naar andere lichaamsdelen dan de hoofdhuid kan ongewenste haargroei worden veroorzaakt.

Hypertrichose bij kinderen na onbedoelde lokale blootstelling aan minoxidil:

Er zijn gevallen van hypertrichose gemeld bij zuigelingen na huidcontact met de plaatsen waar minoxidil was aangebracht bij patiënten (verzorgers) die topische minoxidil gebruikten. Hypertrichose was binnen enkele maanden omkeerbaar wanneer de kinderen niet langer werden blootgesteld aan minoxidil. Contact tussen kinderen en plaatsen waar minoxidil wordt aangebracht moet daarom worden vermeden.

Minoxidil Intermed bevat ethanol

Dit middel bevat 560 mg alcohol (ethanol) in elke dosis (1 g), overeenkomend met 560 mg alcohol/g geneesmiddel (56% w/w). Bij een beschadigde huid kan het een brandend gevoel veroorzaken. Bij per ongeluk in contact komen met gevoelige plaatsen (ogen, geschaafde huid en slijmvliezen) moet het gebied met overvloedig koud leidingwater worden afgespoeld.

Minoxidil Intermed bevat butylhydroxytolueen

Kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen veroorzaken.

Minoxidil Intermed bevat cetyl- en stearylalcohol

Kan lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Minoxidil Intermed mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere medicatie (d.w.z. corticosteroiden, tretinoïne, ditranol) die topisch op de hoofdhuid wordt aangebracht.

Onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties bij mensen hebben aangetoond dat de percutane resorptie van minoxidil door tretinoïne en ditranol wordt versterkt door een toegenomen permeabiliteit van het stratum corneum.

Bètamethasondipropionaat verhoogt de lokale weefselconcentratie van minoxidil en vermindert de systemische absorptie van minoxidil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Onderzoek bij dieren laten een zeer laag risico voor de foetus voor topische minoxidil zien (zie rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Als voorzorgsmaatregel is Minoxidil Intermed gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Systemisch geabsorbeerde minoxidil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het effect van minoxidil op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend.

Minoxidil Intermed is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met betrekking tot de vruchtbaarheid van vrouwen.

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

Minoxidil Intermed kan duizeligheid of hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Indien patiënten hier last van hebben, mogen ze geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen van topische minoxidil wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende tabel bevat gegevens over bijwerkingen uit één placebogecontroleerd onderzoek met topisch schuim met 5% minoxidil eenmaal daags bij vrouwen, één placebogecontroleerd klinisch onderzoek met schuim met 5% minoxidil bij mannen, zeven placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij mannen en vrouwen die met een oplossing met (2% en 5%) minoxidil werden behandeld, en afkomstig van ervaring na het in de handel brengen met alle vormen van minoxidil (waaronder oplossing met 2%, oplossing met 5% en schuim met 5% bij mannen en vrouwen):

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Gemelde bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reacties waaronder

		<p>angio-oedeem (met symptomen zoals oedeem van de lippen, mond, tong en de mond-keelholte)</p> <p>Overgevoeligheid (waaronder gezichtsoedeem, gegeneraliseerd erytheem, gegeneraliseerde pruritus en keelbeklemming)</p> <p>Contactdermatitis</p>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	Oogirritatie
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartkloppingen Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Nausea
	Niet bekend	Braken
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	<p>Dermatitis, acneïforme dermatitis, huiduitslag, hypertrichose, pruritus</p> <p>Irritatie van de hoofdhuid zoals steken/branderigheid, pruritus, droogheid/schilfering, folliculitis.</p> <p>Gezichtshypertrichose</p>
	Niet bekend	<p>Tijdelijke haaruitval</p> <p>Haarkleurveranderingen</p> <p>Haartextuur abnormaal</p> <p>Aanbreningsplaatsreacties die ook de oren en het gezicht kunnen treffen, zoals pruritus, huidirritatie, pijn, huiduitslag, oedeem, droge huid erytheem tot aan exfoliatie, dermatitis, blaarvorming, bloeding en ulceratie.</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Perifeer oedeem
	Zelden	Borstkaspijn
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsstijging

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Een verhoogde systemische absorptie van minoxidil kan mogelijk optreden indien hogere doses Minoxidil Intermed dan aanbevolen worden aangebracht op grotere, andere oppervlakken van het lichaam dan de hoofdhuid. Een verhoogde systemische absorptie kan optreden als het product wordt aangebracht op een gebied met een verzwakking van de huidbarrière door een trauma, ontsteking of ziekteproces in de huid.

Na per ongeluk inslikken kunnen als gevolg van de concentratie minoxidil in Minoxidil Intermed systemische effecten overeenkomstig de farmacologische werking van het geneesmiddel ontstaan (1 g Minoxidil Intermed bevat 50 mg minoxidil; de helft van de maximale aanbevolen dosis voor toediening van orale minoxidil aan volwassenen bij de behandeling van hypertensie). Tekenen en symptomen van overdosering van minoxidil zijn voornamelijk cardiovasculaire effecten die te maken hebben met natrium- en vochtretentie, en tachycardie. Hypotensie en duizeligheid kunnen ook optreden.

Behandeling

De behandeling van overdosering van minoxidil dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologische middelen, ATC-code: D11AX01

Topische minoxidil stimuleert de haargroei bij mannen en vrouwen met alopecia androgenetica. Het mechanisme waardoor minoxidil de haargroei stimuleert, is niet volledig bekend. Enkele effecten van minoxidil zijn echter het vergroten van de diameter van de haarschacht, het stimuleren van de anagene groei, het verlengen van de anagene groeifase en het stimuleren van de overgang van de rustfase (telogene fase) naar de groeifase (anagene fase) van de haarfollikels.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid van het oorspronkelijke product schuim met 5% minoxidil voor de behandeling van alopecia androgenetica volgens het vrouwelijke patroon werd beoordeeld in twee klinische fase 3-onderzoeken bij vrouwen.

In een gerandomiseerd, met werkzame stof gecontroleerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra werd schuim met 5% minoxidil eenmaal daags aangebracht vergeleken met een oplossing met 2% minoxidil tweemaal daags aangebracht, elk gedurende 52 weken. De primaire werkzaamheid werd beoordeeld door middel van de verandering ten opzichte van de baseline in het aantal haren in het doelgebied (*target area hair count*, TAHC), gemeten aan de hand van macrofotografie in week 24.

Verandering ten opzichte van de baseline in TAHC (aantal haren/cm ²)		
	Schuim met 5% minoxidil (n=161)	Oplossing met 2% minoxidil (n=161)
Week 24	23,7 (15,8%)	23,8 (16,2%)
Week 52	18,1 (12,6%)	19,4 (13,6%)

In het tweede onderzoek, een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra, werd het gebruik van schuim met 5% minoxidil eenmaal daags vergeleken met het placeboschuim zonder werkzame stof. Beide werden gedurende 24 weken eenmaal daags aangebracht. De primaire werkzaamheid werd beoordeeld door middel van de verandering ten opzichte van de baseline in TAHC, gemeten met macrofotografie bij de baseline en in week 24, en een beoordeling van de bedekking van de hoofdhuid aan de hand van globale foto's, gemeten aan de hand van de verandering ten opzichte van de baseline in week 24 op een 7-puntsschaal.

	Verandering ten opzichte van de baseline in TAHC (haren/cm ²)		Zelfbeoordeling van de hoofdhuid door de proefpersoon Bedekking (t.o.v. de baseline)	
	Placebo (n=197)	Schuim met 5% minoxidil (n=200)	Placebo (n=183)	Schuim met 5% minoxidil (n=180)
Week 24	4,0 (2,7%)	13,5 (9,4%; p<0,0001)	+0,06	+0,74 (p<0,0001)

Het maximale effect werd waargenomen in week 12.

De twee onderzoeken naar de werkzaamheid tonen aan dat gebruik van het schuim met 5% minoxidil eenmaal daags voordelen biedt voor vrouwen met alopecia androgenetica volgens het vrouwelijke patroon, na 12 tot 24 weken behandeling, waaronder bevordering van nieuwe haargroei en een matige verbetering in de bedekking van de hoofdhuid en een toename van de haardichtheid.

Het maximale effect werd gemiddeld na 12 en 24 weken waargenomen. Behandeling na respectievelijk week 12 en 24 ging niet gepaard met een verdere toename van het effect.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Het schuim is thermolabiel, smelt bij huidtemperatuur en verdampt snel.

Absorptie

De systemische absorptie van topisch aangebrachte minoxidil door de normale, intacte huid is laag en varieert van 1% tot 2% van de totale aangebrachte dosis.

In een farmacokinetisch onderzoek werd de systemische absorptie van het topisch aangebrachte schuim met 5% minoxidil afzonderlijk geëvalueerd bij mannen en vrouwen en werd een vergelijking gemaakt met de systemische absorptie van een topisch aangebrachte oplossing met (5% of 2%) minoxidil. Bij mannelijke proefpersonen was de systemische absorptie van tweemaal daags topisch aangebracht schuim met 5% minoxidil ongeveer de helft van de absorptie die werd waargenomen met de tweemaal daags aangebrachte topische oplossing met 5% minoxidil. De gemiddelde AUC (0-12 u) en C_{max} waren respectievelijk 8,81 ng·u/ml en 1,11 ng/ml voor het schuim met 5% en respectievelijk 18,71 ng·u/ml en 2,13 ng/ml voor de oplossing met 5%. De tijd tot de maximale concentratie minoxidil (T_{max}) voor het schuim met 5% bedroeg 5,42 uur en was vergelijkbaar met de T_{max} voor de oplossing met 5%, namelijk 5,79 uur. Bij vrouwen was de blootstelling aan minoxidil ongeveer hetzelfde na eenmaaldaagse toediening van een topisch schuim met 5% minoxidil en tweemaaldaagse toediening van een topische oplossing met 2% minoxidil. De gemiddelde AUC (0-24 u) en C_{max} bedroegen na eenmaaldaagse toediening van het topische schuim met 5% respectievelijk 12,0 ng·u/ml en 1,25 ng/ml.

Distributie

Het distributievolume van minoxidil na intraveneuze toediening is geschat op 70 liter.

Biotransformatie

Ongeveer 60% van de na topische aanbrenging geabsorbeerde minoxidil wordt gemetaboliseerd tot minoxidilglucuronide, voornamelijk in de lever.

Eliminatie

Minoxidil en de metabolieten ervan worden vrijwel geheel uitgescheiden in de urine, met een zeer kleine mate van eliminatie via de feces. Na stopzetting van de toediening wordt ongeveer 95% van de topisch aangebrachte minoxidil binnen vier dagen geëlimineerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op bibliografische niet-klinische gegevens vertoont minoxidil geen klinisch relevant gevaar voor mensen bij de voorgestelde maximale topische dosis van 5% schuim.

Bij dieren werd systemische toxiciteit (voornamelijk cardiovasculair en renaal) waargenomen bij klinisch relevante blootstellingsniveaus na orale toediening, maar niet bij blootstellingsniveaus die werden bereikt na topische toediening.

Onderzoeken naar de lokale verdraagbaarheid lieten na topische toediening geen relevante sensibilisering, fototoxiciteit of fotoallergisch potentieel van de huid zien. Lokale irritatie die werd waargenomen bij dieren, trad op bij blootstellingen die hoger waren dan die worden verwacht bij mensen en wordt beschouwd als weinig klinisch relevant.

Onderzoeken naar genotoxiciteit lieten bij standaard *in vitro*-tests geen mutageen potentieel zien. Dubbelzinnige *in vivo*-bevindingen werden alleen gemeld bij hoge systemische blootstellingen en deze worden als niet klinisch relevant voor topisch gebruik beschouwd.

In langdurige onderzoeken naar huidcarcinogeniciteit kwamen tumorbevindingen bij knaagdieren alleen voor bij hoge systemische blootstellingen, sommige als gevolg van farmacologische of hormonale effecten. Deze bevindingen vertonen geen duidelijk verband met minoxidil en worden niet als relevant voor mensen beschouwd.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten of konijnen hebben geen aanwijzingen voor teratogeniciteit opgeleverd. Embryofoetale effecten die werden waargenomen bij konijnen na orale toediening traden op bij maternaal toxische doses van 10 mg/kg/dag (laagste geëvalueerde dosis), overeenkomend met 60 keer de blootstelling na topisch gebruik bij mensen. Deze effecten worden als weinig klinisch relevant beschouwd. Effecten op de vruchtbaarheid traden alleen op bij hoge systemische blootstellingen. Als voorzorgsmaatregel is het gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding gecontra-indiceerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij
Water, gezuiverd
Butylhydroxytolueen (E321)
Melkzuur (E270)
Citraenzuur (E330)
Glycerol (E422)
Cetylalcohol
Stearylalcohol

Polysorbaat 60
Drijfgas: propaan/isobutaan/n-butaan

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gevaar. Zeer licht ontvlambare aerosol: houder met schuim onder druk: kan openbarsten bij verhitting. Verwijderd houden van warmte, hete oppervlakken, vonken, open vuur en andere ontstekingsbronnen. Niet roken. Niet in open vuur of op andere ontstekingsbronnen spuiten. Ook indien leeg niet doorboren of verbranden. De houder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen direct zonlicht. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke kartonnen doos bevat één, twee of drie aluminium houders onder druk met een continu afsluitventiel en een witte polypropyleen actuator met een doorzichtige polypropyleen overdop met 60 g schuim.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ioulia and Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A. (alternatieve naam: Intermed S.A.)
Kaliftaki 27, Kifisia Attiki
GR-145 64
Griekenland

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

RVG 133888

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST