

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylsalicylzuur Cardio Mylan 80 mg, dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per dispergeerbare tablet: 80 mg acetylsalicylzuur.

Hulpstof met bekend effect: Eén tablet bevat 123 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten

Ronde, platte, witte tot gebroken witte tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm en met schuine randen met inscriptie "80" op een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acetylsalicylzuur Cardio Mylan komt als trombocytenuitremmer in aanmerking bij:

- secundaire preventie van het myocardinfarct;
- primaire preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren;
- secundaire preventie van transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten;
- behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris;
- preventie van graft-occlusie na aorta-coronaire bypass (CABG), preventie van trombose van shunt voor nierdialyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dosering

Voor de remming van de trombocytenuitremming bij volwassenen gelden in het algemeen de volgende doseringsrichtlijnen (gebaseerd op gemiddelden uit studies met zowel hogere als lagere doses dan hier gespecificeerd):

Secundaire en primaire preventie van het myocardinfarct
80 mg per dag.

Secundaire preventie van TIA en CVA
80 mg per dag.

Behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris

80 mg per dag (alleen op de eerste dag 160 mg).

Preventie van graft-occlusie na aorto-coronaire bypass (CABG)

80 mg per dag (alleen op de eerste dag 160 mg).

Preventie van trombose van shunt voor nierdialyse

80 mg per dag gedurende de periode waarin de patiënt van de nierfunctie-vervangende behandeling afhankelijk is (alleen op de eerste dag 160 mg).

Nier- en leverinsufficiëntie

Niet voor gebruik bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3.).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Wijze van innemen:

De disperseerbare tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en opdrinken. Bij voorkeur na het eten.

Er bestaat nog onzekerheid over de duur van de toediening bij de verschillende indicaties; er dient echter als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

4.3 Contra-indicaties

Acetylsalicylzuur dient niet te worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- maagpatiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen;
- ulcus pepticum, maag-/darmbloedingen;
- geschiedenis van astma of overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen of middelen met een zelfde werkingsmechanisme, in het bijzonder prostaglandinesynthetaseremmers (bijv. bij sommige astmapatiënten; zij kunnen een aanval krijgen of flauwvallen);
- ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie;
- patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie;
- hemorragisch cerebrovasculair accident in de voorgeschiedenis;
- ernstig hartfalen.
- doseringen > 100 mg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).
- gelijktijdig gebruik van methotrexaat in doseringen > 15 mg/week (zie rubriek 4.5.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor operatieve ingrepen, zoals het trekken van tanden en/of kiezen, dient men, in verband met het risico op een verlengde bloedingstijd, de therapie met acetylsalicylzuur tijdelijk te staken. De duur van de therapie-onderbreking zal doorgaans één week bedragen.

Kort voor of tegelijk met het innemen van de tabletten dient geen alcohol te worden gebruikt.

Bronchospasme kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan astma of allergische aandoeningen.

Voorzichtigheid is geboden bij een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie of een verminderde cardiovasculaire circulatie (bv. renale vasculaire ziekte, hartfalen geassocieerd met stuwings, verlies aan bloedvolume, grote operatieve

ingreep, sepsis of grote bloedingen) is voorzichtigheid geboden aangezien acetylsalicylzuur het risico op een verminderde nierfunctie and acuut nierfalen zou kunnen verhogen. Het gebruik van acetylsalicylzuur kan aanleiding geven tot maagdarmklachten (zie rubriek 4.8). Combinatietherapie met protonpompremmers dient in overweging te worden genomen bij deze patiënten.

Gelijktijdige behandeling met Acetylsalicylzuur Cardio Mylan 80 mg en andere medicijnen die de hemostase wijzigen (zoals anticoagulantia, trombolytica en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) wordt niet aanbevolen, tenzij strikt geïndiceerd omdat ze het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.5 ‘Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie’). Wanneer de combinatie niet vermeden kan worden, moeten patiënten nauwlettend worden gevolgd op het optreden van bloedingen.

Acetylsalicylzuurbevattende producten mogen bij kinderen en jongeren niet zonder zonder tussenkomst van een arts gebruikt worden bij virusinfecties met of zonder koorts. Bij bepaalde virusziekten, in het bijzonder influenza A, influenza B en waterpokken, bestaat het gevaar van het optreden van het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende, maar mogelijk levensgevaarlijke ziekte, die onmiddellijk ingrijpen door een arts vereist. Het risico hierop kan groter zijn wanneer acetylsalicylzuur tezelfdertijd gegeven is; er is echter geen causaal verband aangetoond. Mocht aanhoudend overgeven optreden bij een dergelijke ziekte, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie of deficiëntie van glutathionperoxidase in erythrocyten in verband met het risico op iatrogene hemolyse. Factoren die het risico op hemolyse verhogen zijn bv. een hoge dosis, koorts of acute infecties.

Ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in relatie tot het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. De behandeling met acetylsalicylzuur dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

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

Versterkt wordt:

- de werking van stollingsremmende geneesmiddelen (bijv. coumarinederivaten, heparine en andere bloedplaatjesaggregatieremmers);
- de risico's op bloedingen, voornamelijk in het maagdarmkanaal bij combinatie met niet-steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAIDs), corticosteroïden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs);
- de werking van bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (sulfonylureumderivaten);
- de bijwerkingen van methotrexaat.

Acetylsalicylzuur is gecontraïndiceerd in combinatie met:

- methotrexaat in doseringen hoger dan 15 mg/week

Gelijktijdig gebruik van methotrexaat en acetylsalicylzuur versterkt de hematologische toxiciteit van methotrexaat als gevolg van de verminderde renale klaring van methotrexaat veroorzaakt door NSAIDs.

Verminderd wordt:

- de werking van spironolacton, furosemide, uricosurica.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie.

Acetylsalicylzuur Cardio Mylan mag derhalve alleen samen met één der bovengenoemde middelen worden toegepast na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's voor de individuele patiënt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lage doseringen (tot maximaal 100 mg/dag):

Klinische studies hebben uitgewezen dat doseringen tot 100 mg/dag voor verloskundige toepassing onder specialistische controle veilig blijken.

Doseringen van 100-500 mg/dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring betreffende het gebruik van doseringen boven 100 mg/dag tot 500 mg/dag. Daarom zijn de aanbevelingen hieronder voor doseringen van 500 mg/dag en hoger ook van toepassing voor dit doseringsbereik.

Doseringen van 500 mg/dag en hoger:

Remming van de prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryo/foetus ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraam en op cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandine syntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1%, tot ongeveer 1.5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en de duur van de behandeling. Bij dieren resulteerde de toediening van een prostaglandine syntheseremmer in een verhoogde pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetus letaliteit. Bovendien werden verhoogde gevallen van verscheidene malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandine syntheseremmer ontvingen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag acetylsalicylzuur in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien acetylsalicylzuur wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan acetylsalicylzuur worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling acetylsalicylzuur moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthesremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierstoornis (zie hierboven)

De moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage dosis kan voorkomen;
- remming van baarmoedercontracties resulterend in vertraagde of verlengde bevalling.

Daarom is acetylsalicylzuur in doses hoger dan 100 mg/dag gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Doses tot en met 100 mg/dag mogen alleen worden gebruikt onder strenge obstetrische monitoring.

Borstvoeding

Salicylaten en de metabolieten worden afgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk. Omdat tot op heden geen schadelijke effecten op de pasgeborene zijn aangetoond na incidenteel gebruik, is het niet nodig borstvoeding te onderbreken na een eenmalig gebruik. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doseringen moet borstvoeding stopgezet worden.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is gevonden dat acetylsalicylzuur een nadelige invloed kan hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Klinisch is er enige aanwijzing dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese hinderen, verlaging van de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen veroorzaken. Dit is omkeerbaar na staken van de behandeling.

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

Invloed op de rijvaardigheid valt in het algemeen niet te verwachten. Indien zich echter in incidentele gevallen duizeligheid voordoet, dient hiermee rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, zoals maagklachten en verhoogde kans op maagbloedingen, en overgevoeligheidsverschijnselen zoals huiduitslag..

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem-orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Bloedingen¹, anemie als gevolg van ijzertekort² , bloedingsneiging, epistaxis, tandvleesbloedingen, purpura, verlengde bloedingstijd, post procedurele bloedingen
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, bronchospasmen, anafylactische shock)
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn³, duizeligheid³
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus, verminderd gehoor³
Hartaandoeningen			Oedeemvorming, hypertensie⁴ ,

			hartfalen⁴
Bloedvataandoeningen			Cerebrale en intracraniale bloedingen.
Maagdarmsstelselaandoeningen			Maagzweer, gastrointestinale perforatie, gastro-intestinale bloedingen⁵ , misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, abdominale pijn, melaena, haematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis, verergering van de ziekte van Crohn, gastritis
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymen⁶ , leverschade, met name hepatoculaire schade, Reye's syndroom (zie rubriek 4.4).
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse	Huiderupties
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Jicht		

¹ Het bloedingsrisico kan 4-8 dagen aanhouden na het stoppen met acetylsalicylzuur. De bloedingstijd is dosisafhankelijk.

² Kan voorkomen als een gevolg van bloedingen.

³ Meestal een indicatie van een overdosering.

⁴ Gerapporteerd in associatie met behandeling met NSAID.

⁵ Soms fataal, met name bij ouderen.

⁶ Over het algemeen omkeerbaar na staken van de behandeling.

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

Symptomen

Bij een matige intoxicatie treden op: duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en gastrointestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn).

Bij een ernstige intoxicatie vinden sterke storingen van het zuurbase-evenwicht plaats. In eerste instantie treedt hyperventilatie op, leidend tot respiratoire alkalose. Later ontstaat ten gevolge van een onderdrukkend effect op het ademcentrum een respiratoire acidose. Daarnaast ontstaat ook een metabole acidose als gevolg van de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien jonge kinderen vaak pas in een laat stadium van de intoxicatie worden gezien, verkeren zij meestal in het stadium van acidose.

Verder kunnen optreden: hyperthermie en transpireren, leidend tot dehydratie; onrust, convulsies, hallucinaties en hypoglykemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps en ademstilstand.

De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25 – 30 gram. Plasmasalicylaat concentraties boven 300 mg/l duiden op intoxicatie.

Behandeling

Indien een toxische dosis is ingenomen, is opname noodzakelijk. Bij een matige intoxicatie kan geprobeerd worden om de patiënt te laten braken; lukt dit niet, dan moet de maag gespoeld worden. Daarna wordt geactiveerde kool (absorbens) en natriumsulfaat (laxans) toegediend. Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO₃ gedurende 3 uur) onder controle van de pH van de urine. Bij een ernstige intoxicatie geniet hemodialyse de voorkeur. Andere symptomen symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC codes: B01AC06 (trombocytenaggregatieremmers)
N02BA01 (salicylzuur en derivaten)

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenaggregatie. Dit effect wordt teweeggebracht via de irreversibele remming van het enzym cyclooxygenase waardoor de tromboxaan A₂ plaatjesfunctie geremd wordt.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. In een studie, waarin een eenmalige dosis van 400 mg ibuprofen 8 uur vóór of 30 minuten na een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur (81 mg) werd ingenomen, trad een verminderd effect op de vorming van tromboxaan of de trombocytenaggregatie op. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

ABSORPTIE

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie wordt na 0,5 tot 2 uur bereikt. Een aanmerkelijk deel van de dosis wordt echter tijdens de absorptie reeds in de maagdwand gehydrolyseerd. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties), maar vermindert deze niet.

VERDELING

Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voornamelijk albumine, gebonden. Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

BIOTRANSFORMATIE

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15 – 20 minuten. Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten en sporengentisinezuur. Bij hogere therapeutische doses wordt de omzettingcapaciteit van salicylzuur reeds overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair. Dit resulteert in een verlenging van de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur: van enige uren tot ca. een etmaal.

UITSCHIEDING

De uitscheiding vindt voornamelijk via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een studie met ratten werden foetotoxiciteit en teratogene effecten waargenomen met acetylsalicylzuur in foetaal toxische dosis. De klinische relevantie is onbekend aangezien de doseringen gebruikt bij non-klinische studies veel hoger liggen (minstens 7 maal) dan de maximaal aanbevolen dosis in beoogde cardiovasculaire indicaties.

Er werden geen carcinogene effecten waargenomen bij studies met muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, microkristallijne cellulose, lactose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30, 60 of 90 tabletten in PVC/PVdC/Alu blisters.
Doos met 50 tabletten in EAV-verpakking.
Polypropyleen pot met polyethyleen deksel met 500 of 1000 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 26194

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 15 januari 2002

Datum van laatste verlenging: 15 januari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.6: 4 februari 2025.