

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfuzosine HCl SUN 10 mg tabletten, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alfuzosinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ronde, ongecoate, biconvexe tabletten met afgeronde hoeken, met de inscriptie "RY 10" aan één kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

Als adjuvante therapie bij urethrale katheterisatie voor acute urineretentie (AUR) in verband met BPH.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

BPH: De aanbevolen dosering is 1 tablet Alfuzosine HCl SUN 10 mg met verlengde afgifte, in te nemen na de avondmaaltijd.

AUR: Eén tablet van 10 mg per dag na de maaltijd, in te nemen vanaf de eerste dag van katheterisatie en voort te zetten tot na katheterverwijdering, tenzij er een terugval is van acute urineretentie of ziekteprogressie.

#### *Ouderen (ouder dan 65 jaar) en bij patiënten met verminderde nierfunctie*

Op basis van farmacokinetische en klinische veiligheidsgegevens, kunnen ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min) worden behandeld met de gebruikelijke dosis. Vanwege het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens mag Alfuzosine 10 mg niet aan patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) worden gegeven (zie rubriek 4.4).

#### *Bij patiënten met leverinsufficiëntie*

Alfuzosine als tabletten van 10 mg met verlengde afgifte zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Producten met een lagere dosis alfuzosinehydrochloride zouden wel geschikt kunnen zijn voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis. Raadpleeg hiervoor de betreffende productinformatie.

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid van alfuzosine is niet aangetoond bij kinderen van 2 tot 16 jaar (zie rubriek 5.1). Daarom is alfuzosine niet geschikt voor gebruik bij kinderen.

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet in zijn geheel met voldoende vloeistof doorslikken (bijvoorbeeld een glas water). De tablet met verlengde afgifte moet niet gemalen, gekauwd of gedeeld worden (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Orthostatische hypotensie in de anamnese.
- Combinatie met andere alfa-1-receptorblokkers.
- Leverinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voordat een behandeling met alfuzosine wordt begonnen dient de patiënt te worden onderzocht om andere aandoeningen, die dezelfde verschijnselen als benigne prostaathyperplasie kunnen veroorzaken, uit te sluiten. Voor aanvang van en met regelmaat tijdens de behandeling, dient onderzoek met rectaal toucher, en zonodig prostaat specifiek antigeen (PSA) plaats te vinden.

Alfuzosine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten waarbij reeds een uitgesproken hypotensie is opgetreden bij gebruik van andere alfa-1-receptorblokkers.

Alfuzosine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met antihypertensiva of nitraten.

In het begin van de behandeling dient de bloeddruk te worden gecontroleerd. In individuele gevallen kan een bloeddrukdaling optreden, vooral bij patiënten met bestaande ricicofactoren (zoals onderliggende hartziekten en/of gelijktijdige behandeling met bloeddrukverlagende medicijnen, zie rubriek 4.8). Oudere patiënten (speciaal de patiënt ouder dan 75 jaar) en patiënten die medicatie voor cardiovasculaire aandoeningen krijgen, lopen het grootste risico op (orthostatische) hypotensie. Bij deze patiënten moet de bloeddruk nauwkeurig gecontroleerd worden. Bij sommige patiënten kan binnen enkele uren na toediening orthostatische hypotensie ontstaan, met of zonder symptomen (duizeligheid, vermoeidheid, transpireren). De patiënt dient te gaan liggen of zitten tot de symptomen verdwenen zijn. Deze verschijnselen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en kunnen zich aan het begin van de behandeling voordoen. Ze verhinderen het voortzetten van de behandeling als regel niet. De patiënt dient op de hoogte gesteld te worden van het voorkomen van dergelijke verschijnselen.

De behandeling van coronaire insufficiëntie dient te worden voortgezet. Indien angina pectoris terugkeert of verergert, dient behandeling met alfuzosine gestaakt te worden.

Alfuzosine dient, zoals met alle alfa-1-receptorblokkers met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met acuut hartfalen.

Patiënten met aangeboren QTc-verlenging, met verworven QTc-verlenging in de anamnese of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, moeten voor en tijdens de toediening van alfuzosine gecontroleerd worden.

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4 inhibitoren (zoals itraconazol, ketoconazol, protease inhibitoren, clarithromycine, telithromycine en nefazodon) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Alfuzosine dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met CYP3A4 inhibitoren waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zoals itraconazol en clarithromycine) en een tijdelijke onderbreking van alfuzosine behandeling is aanbevolen als behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt geïnitieerd.

Het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, een variant van het ‘small pupil syndrome’) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij sommige patiënten die met tamsulosine werden of waren behandeld. Er zijn eveneens op zichzelf staande meldingen bij gebruik van andere alfa-1-blokkers ontvangen, waardoor de mogelijkheid van een klasse-effect niet kan worden uitgesloten. Omdat IFIS tijdens cataractoperaties tot verdere procedurele complicaties kan leiden, dient huidig of vroeger gebruik van alfa-1-blokkers vóór de operatie aan de oogchirurg te worden gemeld.

Net als andere alfa-1-receptorblokkers is alfuzosine geassocieerd met priapisme. Deze bijwerking kan leiden tot blijvende weefschade (inclusief necrose en/of gangreen) en impotentie wanneer dit niet goed behandeld wordt. Bij optreden van priapisme dient er direct contact met een arts plaats te vinden om de ernst van het ziektebeeld en de noodzaak tot observatie en/of behandeling te bepalen.

Gebruik met PDE-5-remmers: Gelijktijdig gebruik van alfuzosine met een fosfodiësterase-5-remmer (bijv. sildenafil, tadalafil en vardenafil) kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Om het risico op orthostatische hypotensie te verminderen, moeten patiënten worden gestabiliseerd met alfablokkertherapie voordat de behandeling met een fosfodiësterase-5-remmer wordt gestart. Bovendien wordt aanbevolen om de behandeling met een fosfodiësterase-5-remmer met de laagst mogelijke dosis te starten.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de tablet in zijn geheel in te nemen. Andere toedieningsmethoden, zoals kraken, verpletteren, vermalen, verpoederen of kauwen van de tablet, dienen vermeden te worden. Onjuiste toediening kan leiden tot ongewenste afgifte en adsorptie van de actieve stof, met de kans op eerder optreden van bijwerkingen.

Alfuzosine 10 mg dient niet te worden gegeven aan patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie (kreatinineklaring < 30 ml/min), aangezien er geen klinische veiligheidsonderzoek beschikbaar zijn voor deze patiëntengroep.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Algemene anesthetica: toediening van algemene anestheticum aan een patiënt die alfuzosine gebruikt, kan leiden tot een instabiele bloeddruk. Aanbevolen wordt om 24 uur voor de operatie te stoppen met de tabletten.

Gecontra-indiceerde combinaties:

- Gelijktijdig gebruik met alfa-1-receptorblokkers (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).
- Gelijktijdig gebruik met ombitasvir en paritaprevir (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- Krachtige CYP3A4 inhibitoren zoals itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, protease inhibitoren (zoals bocéprévir, nelfinavir, ritonavir en telaprevir), clarithromycine, erytromycine, telithromycine, cobicistat en nefazodon, aangezien alfuzosine bloedspiegels hierdoor kunnen worden verhoogd (zie rubriek 4.4).

Combinaties die onderworpen zijn aan de voorzorgsmaatregelen voor gebruik:

- patiënten die met alfuzosine worden behandeld, moeten hemodynamisch stabiel zijn voordat de behandeling met een fosfodiësteraseremmer-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) wordt gestart.

Combinaties waarmee rekening gehouden moet worden:

- antihypertensiva (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- nitraten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- dapoxetine (vanwege de toename van ongewenste effecten, zoals duizeligheid of syncope).

Er dient rekening te worden gehouden met het doseringsadvies vanwege de mogelijkheid van hypotensie (zie rubriek 4.4).

Herhaaldelijke toediening van 200 mg van de sterke CYP3A4 remmer ketoconazol dagelijks gedurende 7 dagen leidt tot een verhoging van de  $C_{max}$  (factor 2,11) en  $AUC_{last}$  (factor 2,46) van alfuzosine 10 mg OD onder gevoede condities. Andere parameters zoals  $t_{max}$  en  $t_{1/2}$  bleven onveranderd.

Herhaaldelijke toediening van 400 mg ketoconazol dagelijks gedurende 8 dagen verhoogt de  $C_{max}$  van alfuzosine met een factor van 2,3 en  $AUC_{last}$  en AUC met respectievelijk factor 3,2 en 3,0 (zie rubriek 5.2).

#### Andere vormen van interactie

Bij gezonde vrijwilligers zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen alfuzosine en de volgende middelen: warfarine, digoxine, hydrochloorthiazide en atenolol.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

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

Er zijn geen gegevens bekend over een effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Bijwerkingen zoals vertigo, duizeligheid of asthenie kunnen zich met name bij het begin van de behandeling voordoen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines dient hiermee rekening te worden gehouden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $> 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $> 1/1000$  tot  $1/100$ ); zelden ( $> 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklasse	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Neutropenie, trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	Zwakheid, malaise, hoofdpijn, flauwvallen/duizeligheid	Slaperigheid, vertigo		
Oogaandoeningen		Visus stoornissen		Intra-operative Floppy Iris Syndrome (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Tachycardie, palpitaties, syncope	Nieuw verschijnen, aggraving of terugkomen van angina pectoris	Atriale fibrillatie

			bij patiënten met een coronair insufficiëntie (zie rubriek 4.4)	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (orthostatisch), flushing		
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen		Rhinitis		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, buikpijn, droge mond	Diarree		Braken
Lever- en galaandoeningen			Hepatotoxiciteit	Hepatocellulaire beschadiging, cholestatische leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk	Urticaria, angio-oedeem	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Oedeem, pijn op de borst (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient de patiënt in liggende houding gehouden te worden, terwijl een conventionele behandeling van hypotensie dient plaats te vinden. In geval van significante hypotensie, kan de juiste corrigerende behandeling een vasoconstrictor zijn die direct werkt op de vasculaire spiervezels.

Alfuzosine wordt niet gemakkelijk gedialyseerd als gevolg van de hoge eiwitbinding. Maagspoeling is mogelijk, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een laxans.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: alpha-adrenoreceptor antagonist. ATC-code: G04CA01

Bij benigne prostaathyperplasie speelt naast de grootte van het adenomyofibrooom ook het sympathisch zenuwstelsel een belangrijke rol in het ontstaan van symptomen. Histologisch wordt benigne prostaathyperplasie gekenmerkt door met name een hyperplasie van de stromacomponent. Dit stroma bestaat voor ongeveer 30% uit glad spierweefsel. Innervatie van dit gladde spierweefsel vindt plaats door het sympathische zenuwstelsel middels alfa-1-receptoren. Sympathische stimulatie van deze alfa-1-receptoren heeft een tonusverhoging van het gladde spierweefsel in prostaat en blaashals tot gevolg en geeft daardoor een vergroting van de weerstand van de urinestroom.

Alfuzosine is een oraal werkzaam quinazolinederivaat. Het is een selectieve antagonist van de postsynaptische alfa-1-adrenoreceptoren. De selectiviteit van alfuzosine voor alfa-1-adrenoreceptoren is bewezen in farmacologisch onderzoek.

Dierexperimenteel onderzoek toont aan dat alfuzosine de urethrale druk verlaagt en daardoor de obstructie van de urinestroom vermindert. Uit dierexperimenteel onderzoek is tevens gebleken dat alfuzosine een functionele uroselectiviteit heeft. Bij klinisch onderzoek is aangetoond dat symptomen van lagere urinewegen, gerelateerd aan obstructie als gevolg van prostaathyperplasie worden verbeterd. Alfuzosine kan een milde bloeddruk daling teweegbrengen. Een verbetering van de urineflow kan reeds na 1 tot 2 dagen verwacht worden.

Uit (kortdurend) urodynamisch onderzoek is gebleken dat alfuzosine de obstructie van de blaasuitgang verbetert: er vindt een toename van de urinestroom plaats bij een gelijktijdige afname van de blaasdruk.

Placebogecontroleerd onderzoek, waarbij de peak flow rate (PFR) 10 tot 24 uur na de laatste inname werd gemeten, wijst erop dat de PFR in de met alfuzosine behandelde patiëntengroep toeneemt van 9.4 (SD 1.9) tot 11.7 (3.9) ml/s. In de placebo groep is er een toename van 9.2 (2.0) tot 10.6 (3.3) ml/s ( $p = 0.03$ ). Hieruit wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid op de urinestroom aanhoudt tot 24 uur na inname.

Alfuzosine kan matige antihypertensieve effecten veroorzaken.

Een lagere frequentie van acute urineretentie (AUR) wordt waargenomen bij met alfuzosine behandelde patiënten dan bij onbehandelde patiënten. Aangevoerd is dat alfuzosine de kans op succesvol spontaan urineren verhoogt bij de eerste episode van acute urineretentie (AUR) gerelateerd aan BPH en in de volgende zes maanden na deze episode, waardoor de noodzaak voor chirurgie wordt verminderd.

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met 357 patiënten verhoogde alfuzosine 10 mg per dag het succespercentage van spontaan urineren na katheterverwijdering bij mannen ouder dan 65 jaar.

88 patiënten (56,1%) in de alfuzosinegroep hadden een succesvolle urinatie, terwijl 30 patiënten (35,7%) in de placebobehandeling een succesvolle urinatie hadden ( $p = 0,003$ ).

165 patiënten die succesvol urineerden tijdens de eerste fase werden geïncludeerd in de tweede fase en werden opnieuw onderzocht: alfuzosine verminderde het risico van chirurgie (zowel spoedoperatie vanwege recidief AUR of als niet-spoedeisende operatie) vergeleken met placebo met een risicoreductie van respectievelijk 61%, 52%, en 29% na 1, 3 en 6 maanden behandeling met alfuzosine.

In de ALFAUR studie werd het effect van alfuzosine op de hervatting van de urinelozing geëvalueerd bij 357 mannen ouder dan 50 jaar, met een eerste pijnlijke episode van acute urineretentie (AUR) die verband houdt met benigne hypertrofie van de prostaat (BPH) met een urineresidu tussen 500 en 1500 ml bij het plaatsen van de katheter en gedurende het eerste uur erna. In deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie in twee parallelle groepen, waarbij 10 mg / dag alfuzosine LP werd vergeleken met een placebo, werd de hervatting van de urinelozing 24 uur na het verwijderen van de katheter geëvalueerd, in de ochtend, na ten minste twee dagen van behandeling met alfuzosine. Behandeling met alfuzosine resulteerde in een significante verhoging ( $p = 0,012$ ) van het percentage hervattingen van de urinelozing na verwijdering van de katheter, bij patiënten die een eerste episode van AUR hadden, d.w.z. 146 hervattingen van de urinelozing (61,9%) in de alfuzosinegroep versus 58 (47,9%) in de placebogroep.

### Pediatrische patiënten

Er is geen indicatie voor het gebruik van alfuzosine bij kinderen van 2 – 16 jaar (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van alfuzosinehydrochloride is niet aangetoond in 2 studies met in 197 patiënten tussen 2 tot 16 jaar oud met verhoogde detrusordruk ( $LPP \geq 40$  cm H<sub>2</sub>O) die van neurologische oorsprong is. De dosering bij deze patiënten bedroeg 0,1 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag. Daarbij werden aangepaste formuleringen voor kinderen gebruikt.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Verlengde afgifte formulering:

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid (AUC) bedraagt 104,4% in vergelijking met de formulering voor onmiddellijke afgifte 2,5 mg (driemaal daags) bij gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd. Na toediening wordt de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) in 9 uur bereikt in vergelijking met 1.0 uur voor de formulering voor onmiddellijke afgifte.

De eliminatie-halfwaardetijd is 9.1 uur.

Uit studies is gebleken dat het optimale farmacokinetische profiel wordt verkregen indien Alfuzosin 10 mg tabletten met verlengde afgifte wordt toegediend na een maaltijd. Onder gevoede omstandigheden zijn de gemiddelde  $C_{max}$  en  $C_{dal}$  waarden respectievelijk 13,6 (sd = 5,6) en 3.1 (sd=1,6) ng/ml. De gemiddelde  $AUC_{0-24}$  is 194 (sd = 75) ng·u/ml. Een plateauwaarde voor de concentratie wordt bereikt tussen 3 en 14 uur na toediening met concentraties boven de 8,1 ng/ml ( $C_{gem}$ ) gedurende 11 uur.

De farmacokinetische parameters ( $C_{max}$  en AUC) zijn niet verhoogd bij oudere patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd.

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie wordt de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC in geringe mate verhoogd in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. De eliminatie-halfwaardetijd wordt niet gewijzigd. Deze verandering in het farmacokinetisch profiel is klinisch niet relevant. In verband hiermee is aanpassing van de dosering niet nodig.

Alfuzosine wordt goed geabsorbeerd. De plasma-eiwitbinding van alfuzosine is ongeveer 90%.

Alfuzosine wordt gemetaboliseerd door de lever.

Circa 11% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Het merendeel van de niet-werkzame metabolieten wordt uitgescheiden met de faeces (75-91%).

Het farmacokinetisch profiel van alfuzosine wordt niet beïnvloed door chronische hartinsufficiëntie.

Metabolische interacties: CYP3A4 is de belangrijkste hepatische enzymisovorm die betrokken is bij het metabolisme van alfuzosine (zie rubriek 4.5).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose (watervrij), colloïdaal silica anh. (E551), povidon (E1201), talk (E553B), magnesiumstearaat (E572), hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar



#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakking.  
Verpakkingsgrootte: 10, 30 of 90 tabletten.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 32989

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2007  
Datum van de laatste hernieuwing: 1 januari 2013

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 7 december 2023