

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Folinate EG 100mg/10ml oplossing voor injectie
Folinate EG 200mg/20ml oplossing voor injectie
Folinate EG 500mg/50ml oplossing voor injectie
Folinate EG 1000mg/100ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Folinate EG 10 mg/ml oplossing voor injectie bevat 10,8 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 10 mg folinezuur.

Een injectieflacon met 10 ml bevat 108 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 100 mg folinezuur.
Een injectieflacon met 20 ml bevat 216 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 200 mg folinezuur.
Een injectieflacon met 50 ml bevat 540 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 500 mg folinezuur.
Een injectieflacon met 100 ml bevat 1080 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 1000 mg folinezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, lichtgele tot gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Calciumfolinaat wordt gebruikt voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat bij een cytotoxische behandeling. Deze procedure is doorgaans gekend als “calciumfolinaat-rescue”.
2. In combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) voor de behandeling van gevorderde colorectale kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Calciumfolinaat wordt parenteraal toegediend als intramusculaire injectie of intraveneuze injectie of infusie. Calciumfolinaat mag niet intrathecaal worden toegediend. In geval van intraveneuze toediening mag niet meer dan 160 mg calciumfolinaat per minuut geïnjecteerd worden wegens het calciumgehalte van de oplossing.

Calciumfolinaat-rescue moet doorgaans parenteraal worden toegediend bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere maagdarfstoornissen (braken, diarree, subileus, enz.) waarbij de darmresorptie niet gewaarborgd is. Dosissen hoger dan 50 mg moeten parenteraal worden toegediend. Voor een intraveneus infuus kan calciumfolinaat vóór gebruik verdund worden met 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing. Zie ook rubrieken 6.3 en 6.6.

Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat:

Aangezien het doseringsschema van de calciumfolinaat-rescue in grote mate afhankelijk is van de dosering en de wijze van toediening van methotrexaat in gemiddelde of hoge dosis, zal het methotrexaatprotocol het doseringsschema van de calciumfolinaat-rescue bepalen. Het is daarom best om naar het toegepaste protocol met methotrexaat in gemiddelde of hoge dosis te verwijzen voor het bepalen van de dosering en de wijze van toediening van calciumfolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen als illustratie dienen voor een doseringsschema voor calciumfolinaat-rescue.

Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met een gemiddelde en hoge dosis methotrexaat:

Calciumfolinaat-rescue is noodzakelijk wanneer methotrexaat wordt toegediend in dosissen hoger dan 500 mg/m² lichaamsoppervlakte en moet overwogen worden bij dosissen van 100 mg tot 500 mg/m² lichaamsoppervlakte.

Aangezien de tolerantie tegenover foliumzuurantagonisten van verschillende factoren afhankelijk is, bestaan er geen strikte richtlijnen voor de dosering van calciumfolinaat in functie van de dosis methotrexaat.

De dosis en de duur van het gebruik van calciumfolinaat is voornamelijk afhankelijk van het type en de dosis van de behandeling met methotrexaat en/of het optreden van toxiciteitssymptomen. Doorgaans bedraagt de eerste dosis calciumfolinaat 15 mg (6 tot 12 mg/m²) toe te dienen 12 tot 24 uur (uiterlijk 24 uur) na het begin van het infuus met methotrexaat. Dezelfde dosis wordt toegediend om de 6 uur gedurende een periode van 72 uur. Na toediening van enkele parenterale dosissen kan op de orale vorm worden overgestapt.

Achtenveertig uur na het begin van de infusie met methotrexaat dient de residuele concentratie van methotrexaat gemeten te worden. Als de residuele concentratie van methotrexaat groter is dan 0,5 µmol/l, moeten de dosissen calciumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

| Residuele concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat: | Bijkomend calciumfolinaat toe te dienen om de 6 uur gedurende 48 uur totdat de concentratie van methotrexaat lager is dan 0,05 µmol/l: |
|--|--|
| ≥ 0,5 µmol/l | 15 mg/m ² |
| ≥ 1,0 µmol/l | 100 mg/m ² |
| ≥ 2,0 µmol/l | 200 mg/m ² |

Laboratoriumtesten: Patiënten die calciumfolinaat krijgen na behandeling met methotrexaat, inclusief diegenen met een overdosering of een verminderde klaring van methotrexaat, moeten gecontroleerd worden en de concentratie van creatinine en van methotrexaat in het serum moet om de 24 uur gemeten worden. De dosis calciumfolinaat moet aangepast worden in overeenstemming met de resultaten van de laboratoriumtesten.

In combinatie met 5-fluorouracil voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker:

Verschuillende schema's en verschuillende doseringen worden gebruikt, zonder dat een bepaalde dosis de optimale dosis bleek te zijn.

De volgende behandelingschema's werden gebruikt bij volwassenen:

Wekelijks schema: 20 of 200 mg/m² calciumfolinaat als intraveneuze infusie gedurende 2 uur plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het einde van de infusie met calciumfolinaat.

Maandelijks schema: eenmaal per maand gedurende 5 opeenvolgende dagen: 20 of 200 mg/m² calciumfolinaat als bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als intraveneuze bolusinjectie.

Bij combinatietherapie met 5-fluorouracil kan een aanpassing van de dosis 5-fluorouracil en van het behandelingsvrij interval noodzakelijk zijn, afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit zoals vermeld in de productkenmerken van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosis calciumfolinaat is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli moet door de clinicus worden bepaald.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor calciumfolinaat of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Calciumfolinaat mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pernicieuze anemie of andere megaloblastaire anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B₁₂. Hoewel hematologische remissie kan optreden, treedt progressie van de neurologische verschijnselen op.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciumfolinaat mag enkel met methotrexaat of 5-fluorouracil gebruikt worden onder de rechtstreekse supervisie van een clinicus met ervaring in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker.

Calciumfolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat zoals de nefrotoxiciteit die veroorzaakt wordt door het neerslaan van methotrexaat en/of metaboliet in de nier.

Overmatige dosissen calciumfolinaat moeten vermeden worden aangezien dit de antitumorale activiteit van methotrexaat kan verminderen, vooral bij tumoren van het centraal zenuwstelsel waar calciumfolinaat zich na herhaalde toediening accumuleert.

Resistentie tegen methotrexaat als gevolg van een verminderd membraantransport impliceert ook resistentie tegen folinezuur-rescue omdat beide geneesmiddelen hetzelfde transportsysteem gebruiken.

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van methotrexaat voor specifieke details over de vermindering van de toxiciteit van methotrexaat.

Vele cytotoxische geneesmiddelen – rechtstreekse of onrechtstreekse DNA-syntheseremmers – veroorzaken macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine). Dergelijke macrocytose mag niet met folinezuur worden behandeld.

Bij combinatietherapie met 5-fluorouracil versterkt calciumfolinaat de toxiciteit van 5-fluorouracil, in het bijzonder bij oudere of verzwakte patiënten. De meest frequente verschijnselen zijn leukopenie, mucositis en/of diarree, die dosisbepkend kunnen zijn. Wanneer calciumfolinaat en 5-fluorouracil samen worden gebruikt voor de behandeling van colorectale kanker, moet de dosis 5-fluorouracil in geval van toxiciteit meer verlaagd worden dan wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt. De toxiciteit die werd waargenomen bij patiënten die de combinatietherapie kregen, was kwalitatief vergelijkbaar met de toxiciteit die werd waargenomen bij patiënten die monotherapie met 5-fluorouracil kregen.

Gastro-intestinale toxiciteit werd vaker waargenomen en kan ernstiger en zelfs levensbedreigend zijn. In ernstige gevallen dient de combinatie van calciumfolinaat en 5-fluorouracil te worden stopgezet.

Overlijden werd gemeld wanneer calciumfolinaat intrathecaal werd toegediend na een intrathecale overdosis methotrexaat.

Bij epileptische patiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne en primidon bestaat het risico dat de frequentie van aanvallen toeneemt wegens een daling van de plasmaconcentraties van de anti-epileptische middelen. Klinische controle, mogelijk controle van de plasmaconcentraties en, zo nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptisch middel tijdens de toediening van calciumfolinaat en na de stopzetting worden aanbevolen (zie 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer calciumfolinaat samen met een foliumzuurantagonist (bv. cotrimoxazol, pyrimethamine) wordt toegediend, kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist afnemen of volledig worden geneutraliseerd.

Calciumfolinaat kan het effect van anti-epileptische middelen verminderen, zoals fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimiden, en kan de frequentie van aanvallen verhogen (er kan een daling van de plasmaconcentraties van enzyminducerende anticonvulsieve geneesmiddelen worden waargenomen omdat het levermetabolisme verhoogd is omdat folaten één van de co-factoren zijn).

Gelijktijdige toediening van calciumfolinaat en 5-fluorouracil bleek de werkzaamheid en de toxiciteit van 5-fluorouracil te versterken (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Behandeling met methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Als na een correcte diagnose een behandeling met methotrexaat plaatsvindt ondanks zwangerschap of borstvoeding, zijn er geen beperkingen op het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit van methotrexaat te verhinderen (calciumfolinaat-rescue).

Er is geen ervaring met de behandeling van zwangere of zogende vrouwen met de combinatie van calciumfolinaat / 5-fluorouracil en/of andere antineoplastische middelen, maar gewoonlijk is dergelijke behandeling gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, zelfs met inbegrip van calciumfolinaat.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er wordt echter geen effect verwacht.

Wanneer calciumfolinaat gelijktijdig met 5-fluorouracil wordt gebruikt, kan een verhoogd risico op bijwerkingen veroorzaakt door 5-fluorouracil bestaan (bv. duizeligheid, sufheid, gezichtsstoornissen en misselijkheid). Daarom mogen patiënten die deze combinatie krijgen, niet rijden of geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden bepaald als: 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).

Beide therapeutische indicaties:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties, met inbegrip van anafylactoïde / anafylactische reacties en urticaria.

Psychische stoornissen

Zelden: insomnia, agitatie en depressie na hoge dosissen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: gastro-intestinale aandoeningen na hoge dosissen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: verhoogde frequentie van aanvallen bij epilepsiepatiënten (zie ook rubriek 4.5).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts werd waargenomen na toediening van calciumfolinaat als oplossing voor injectie.

Combinatietherapie met 5-fluorouracil:

Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van het toegepaste toedieningsschema van 5-fluorouracil wegens de verhoging van de door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperammoniëmie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: beenmergfalen, waaronder fatale gevallen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: mucositis, inclusief stomatitis en chelitis. Dodelijke gevallen zijn opgetreden ten gevolge van mucositis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: palmoplantaire erythrodysesthesie

Maandelijks schema:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: braken en misselijkheid

Geen toename van andere door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteiten (bv. neurotoxiciteit).

Wekelijks schema:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree met hogere graden van toxiciteit en dehydratatie, resulterend in ziekenhuisopname voor behandeling en zelfs overlijden.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit is laag. Overdosering veroorzaakt gewoonlijk geen symptomen en symptomatische behandeling van overdosering is waarschijnlijk niet noodzakelijk.

Wanneer overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en calciumfolinaat is opgetreden, moeten de instructies voor overdosering met 5-fluorouracil worden gevolgd.

Bij gebruik van methotrexaat kan een overdosis calciumfolinaat de werkzaamheid van methotrexaat doen afnemen („over-rescue“) (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontgiftende middelen voor antineoplastische behandeling.
ATC-code: V03AF03

Folinezuur is een formyl derivaat van foliumzuur, een voedingsfactor die essentieel is voor het menselijk organisme. Het is betrokken bij verscheidene metabolische processen, bv. de purinesynthese, de pyrimidinenucleotidensynthese en het aminozuurmetabolisme.

Folinezuur wordt hoofdzakelijk gebruikt voor het tegengaan van de effecten van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat.

Anderzijds versterkt deze stof het effect van fluoropyrimidines zoals 5-fluorouracil.

Methotrexaat remt op concurrerende wijze het dihydrofolaatreductase en voorkomt op die manier de vorming van gereduceerde folaten in de cel. Bijgevolg wordt de DNA-, RNA- en eiwitsynthese geremd.

Het folinezuur afkomstig van calciumfolinaat wordt snel omgezet in het actieve 5-methyl-tetrahydrofoliumzuur (calciumfolinaat-rescue). Anders dan bij foliumzuur, vereist folinezuur geen reductie door dihydrofolaatreductase. Daarom hebben remmers van dihydrofolaatreductase geen effect op folinezuur.

Het effect van methotrexaat hangt hoofdzakelijk af van de snelheid van celdeling en daarom oefent het een cytostatische werking uit op alle snel groeiende weefsels, d.w.z. naast tumorweefsel ook op andere snel prolifererende weefsels (huid en slijmvliezen, hematopoëtisch beenmerg, geslachtsklieren). Deze vitale weefsels en organen kunnen beschermd worden tegen de cellulaire toxiciteit van methotrexaat door calciumfolinaat (5-formyl-THF = folinezuur = citrovorumfactor).

Het cytotoxisch effect van 5-fluorouracil bestaat in de binding van FdUMP aan thymidylaatsynthase, waardoor de activiteit van thymidylaatsynthase wordt geremd. Toediening van calciumfolinaat resulteert in grotere hoeveelheden folaat cofactoren, die de binding tussen FdUMP en thymidylaatsynthase versterken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een intramusculaire toediening van de waterige oplossing is de systemische beschikbaarheid vergelijkbaar met een intraveneuze toediening. Er worden echter lagere piekserumconcentraties (C_{max}) bereikt.

Distributie

Het distributievolume van folinezuur is niet bekend.

Piekserumconcentraties van de moedersubstantie (D/L-5-formyl-tetrahydrofoliumzuur, folinezuur) worden 10 minuten na intraveneuze toediening bereikt.

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF waren respectievelijk $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l en 129 ± 112 mg.min/l na een dosis van 25 mg. De inactieve D-isomeer is in hogere concentratie aanwezig dan L-5-formyl-tetrahydrofolaat.

Biotransformatie

Calciumfolinaat is een racemisch mengsel waarin de L-vorm (L-5-formyl-tetrahydrofolaat, L-5-formyl-THF) de actieve enantiomeer is.

De belangrijkste metaboliet van folinezuur is 5-methyl-tetrahydrofoliumzuur (5-methyl-THF) dat overwegend in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt respectievelijk 32 tot 35 minuten voor de actieve L-vorm en 352 tot 485 minuten voor de inactieve D-vorm.

De totale terminale halfwaardetijd van de actieve metabolieten bedraagt ongeveer 6 uur (na intraveneuze en intramusculaire toediening).

Excretie

80 tot 90% met de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten inactieve metabolieten), 5 tot 8% met de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van preklinisch onderzoek toonden geen risico's aan die nog niet bekend waren uit de klinische ervaring (zie andere rubrieken van de SPK).

Er worden geen mutagene effecten verwacht bij gebruik van fysiologische dosissen. Langetermijnstudies over het carcinogeen potentieel van folinezuur en dierenproeven over reproductietoxiciteit zijn niet voorhanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol

Geconcentreerd zoutzuur

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gevalen van onverenigbaarheid werden gemeld tussen injecteerbare vormen van calciumfolinaat en injecteerbare vormen van droperidol, fluorouracil, foscarnet en methotrexaat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 5 mg/0,5 ml, onmiddellijke neerslagvorming bij rechtstreeks mengen in de spuit gedurende 5 minuten bij 25 °C gevolgd door 8 minuten centrifugeren.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 10 mg/0,5 ml, onmiddellijke neerslagvorming wanneer de geneesmiddelen opeenvolgend geïnjecteerd werden in een Y-site zonder de Y-arm te spoelen tussen de injecties.

Fluorouracil

Calciumfolinaat mag niet gemengd worden in hetzelfde infuus met 5-fluorouracil, omdat er neerslag kan ontstaan. Fluorouracil 50 mg/ml met calciumfolinaat 20 mg/ml, met of zonder dextrose 5 % in water, bleek onverenigbaar te zijn wanneer het gemengd werd in verschillende hoeveelheden en bewaard bij 4 °C, 23 °C of 32 °C in polyvinylchloridecontainers.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml met calciumfolinaat 20 mg/ml; vorming van een troebele gele oplossing gemeld.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit na verdunning in 5% glucoseoplossing of in 0,9% natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 72 uur bij +2°C tot +8°C en bij +25°C, wanneer de oplossing beschermd wordt tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt zou het product onmiddellijk gebruikt moeten worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en de bewaarcondities vóór gebruik. Het product mag normaal niet langer dan 24 uur bij +2°C tot +8°C worden bewaard, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine injectieflacon (type I glas) met een chlorobutyl/butylrubberstop en een aluminiumzegel.

Heldere injectieflacon (type I glas) met een chlorobutyl/butylrubberstop en een aluminiumzegel.

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 10 ml en 5 x 10 ml oplossing voor injectie
- 1 x 20 ml en 5 x 20 ml oplossing voor injectie
- 1 x 50 ml en 5 x 50 ml oplossing voor injectie
- 1 x 100 ml en 5 x 100 ml oplossing voor injectie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zo nodig kan Folate EG verdund worden met de volgende oplossingen voor infusie: 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Vóór gebruik moet de oplossing voor injectie visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

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

Eurogenerics NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

| | |
|---|----------|
| Folate EG 100mg/10ml oplossing voor injectie: | BE250311 |
| Folate EG 200mg/20ml oplossing voor injectie: | BE250327 |
| Folate EG 500mg/50ml oplossing voor injectie: | BE250336 |
| Folate EG 1000mg/100ml oplossing voor injectie: | BE250345 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14.04.2003.

Datum van laatste verlenging: 14.01.2008

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2018.

Datum van herziening van de tekst: 12/2017.