

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadim, 1 miljoen internationale eenheden (IE) poeder voor verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 1 miljoen internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met ongeveer 80 mg colistimethaatnatrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor verneveloplossing. Het poeder is wit tot gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tadim is geïndiceerd voor de behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen met cystische fibrose (zie rubriek 5.1).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het is aanbevolen om colistimethaatnatrium (CMS) toe te dienen onder toezicht van een arts die voldoende ervaren is in het gebruik ervan.

Dosering

Afhankelijk van de ernst van de aandoening en de klinische respons kan de dosering worden aangepast.

Aanbevolen dosisbereik:

Toediening via inhalatie

Volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 2 jaar

1-2 MIE, twee tot drie keer per dag (max. 6 MIE/dag)

Kinderen < 2 jaar

0,5-1 MIE, twee keer per dag (max. 2 MIE/dag)

De relevante klinische richtlijnen met betrekking tot behandelingschema, waaronder behandelingsduur, periodiciteit en gelijktijdige toediening van andere antibacteriële middelen, dienen nageleefd te worden.

Ouderen

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht.

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht, hoewel voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht.

Wijze van toediening

Tadim voor verneveling is bestemd voor toediening door verneveling met behulp van een geschikte vernevelaar.

De kenmerken wat betreft de geneesmiddelf afgifte geëvalueerd in *in vitro* studies met verschillende vernevelsystemen worden hieronder beschreven;

Kenmerk		Vernevelsysteem		
		Respironics I-neb AAD met medicatiekamer van 0,3 ml (grijs)	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint met Pari Boy SX compressor
		In vernevelsysteem geplaatste Tadim-dosis		
		1 miljoen IE in 1 ml	1 miljoen IE in 3 ml	1 miljoen IE in 3 ml
(a)	Verdeling van de druppelgrootte; Gemiddelde deeltjesgrootte: d_{50} (μm)	4,34	4,56	4,37
(b)	Totale hoeveelheid geneesmiddel vrijgegeven via vernevelmondstuk # (Miljoen IE)	0,333	0,277	0,385
(c)	Fractie fijne deeltjes ($\% < 5 \mu\text{m}$)	59,55	58,19	57,73
(d)	Dosis fijne deeltjes vrijgegeven via vernevelmondstuk # (Miljoen IE $< 5 \mu\text{m}$)	0,198	0,161	0,222
(e)	Verneveltijd #	3 minuten, 36 seconden	5 minuten, 0 seconden	6 minuten, 40 seconden
(f)	Snelheid van afgifte van het geneesmiddel via vernevelmondstuk # (Miljoen IE/minuut)	0,055	0,032	0,033
<p># Gemeten met behulp van een gesimuleerde inhalatie-exhalatieratio (I:E) van 1:1, een adembolume van 500 ml en 15 ademteugen per minuut.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Tadim is gereconstitueerd met een 50:50 mengsel van water voor injecties en een 0,9% zoutoplossing tot een aanbevolen volume voor elk vernevelsysteem. • Pari Boy SX met een werkdruk van 1,6 bar en een debiet van 5,1 l/min. • (d) wordt berekend op basis van $(b) / 100 \times (c)$ • $(f) = (d) / (e)$ 				

Kenmerk		Vernevelsysteem		
		Respironics I-neb AAD met medicatiekamer van 0,5 ml (lila)	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint met Pari Boy SX compressor
		In vernevelsysteem geplaatste Tadim-dosis		
		1 miljoen IE in 1 ml	2 miljoen IE in 4 ml	2 miljoen IE in 4 ml
(a)	Verdeling van de druppelgrootte; Gemiddelde deeltjesgrootte: d_{50} (μm)	4,81	4,31	4,35
(b)	Totale hoeveelheid geneesmiddel vrijgegeven via vernevelmondstuk # (Miljoen IE)	0,579	0,601	0,861
(c)	Fractie fijne deeltjes ($\% < 5 \mu\text{m}$)	53,01	63,11	57,73
(d)	Dosis fijne deeltjes vrijgegeven via vernevelmondstuk # (Miljoen IE $< 5 \mu\text{m}$)	0,307	0,379	0,497
(e)	Verneveltijd #	8 minuten, 29 seconden	6 minuten, 38 seconden	11 minuten, 32 seconden
(f)	Snelheid van afgifte van het geneesmiddel via vernevelmondstuk # (Miljoen IE/minuut)	0,036	0,057	0,043
<p># Gemeten met behulp van een gesimuleerde inhalatie-exhalatieratio (I:E) van 1:1, een ademvolume van 500 ml en 15 ademdeugen per minuut.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Tadim is gereconstitueerd met een 50:50 mengsel van water voor injecties en een 0,9% zoutoplossing tot een aanbevolen volume voor elk vernevelsysteem. • Pari Boy SX met een werkdruk van 1,6 bar en een debiet van 5,1 l/min. • (d) wordt berekend op basis van $(b) / 100 \times (c)$ • $(f) = (d) / (e)$ 				

Colistimethaatnatrium ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing. Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering en verwerking van gereconstitueerde oplossingen, zie rubriek 6.6.

Indien ook andere behandelingen worden toegepast, dient dit te gebeuren in de volgorde die door de arts wordt aanbevolen.

Tabel voor omzetting van de dosis:

In de EU mag de dosis colistimethaatnatrium (CMS) uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden in Internationale Eenheden (IE). Op het etiket van het product staat het aantal IE per injectieflacon vermeld.

Door de verschillende wijzen waarop de dosissterkte werd uitgedrukt, is er in het verleden verwarring ontstaan en zijn er medicatiefouten gemaakt. In de Verenigde Staten en in andere delen van de wereld wordt de dosis uitgedrukt in 'milligram colistine base activity' (mg CBA).

De volgende omzettingstabel is ter informatie ontwikkeld en de waarden mogen uitsluitend als nominaal en bij benadering worden beschouwd.

Omzettingstabel voor colistimethaatnatrium (CMS)

Sterkte		≈ massa CMS (mg)*
IE	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Nominale sterkte van de werkzame stof = 12.500 IE/mg

4.3 Contra-indicaties

Tadim is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor colistimethaatnatrium of andere polymyxines.

Het is bekend dat colistimethaatnatrium de hoeveelheid acetylcholine die vrijgesteld wordt vanuit de presynaptische neuromusculaire junctie vermindert en bijgevolg mag het niet gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bronchospasme

De verneveling van colistimethaatnatrium kan aanleiding geven tot hoesten of bronchospasmen. Het is raadzaam om de eerste dosis toe te dienen onder medisch toezicht. Voorafgaande toediening van een bronchodilatator wordt aanbevolen en zou systematisch moeten gebeuren, in het bijzonder als een bronchodilatator deel uitmaakt van het huidige behandelingsschema van de patiënt. Het FEV₁ moet geëvalueerd worden voor en na toediening. Als er aanwijzingen zijn van door colistimethaatnatrium geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit bij patiënten die geen bronchodilatoren vóór de behandeling kregen, moet de test op een apart tijdstip met een bronchodilatator herhaald worden. Aanwijzingen van bronchiale hyperreactiviteit in aanwezigheid van een bronchodilatator kunnen wijzen op een allergische respons en in dit geval moet Promixin stopgezet worden. Indien er bronchospasmen optreden, moeten deze behandeld worden zoals medisch aangewezen.

Bij continu gebruik kan na verloop van tijd bronchiale hyperreactiviteit ontstaan als reactie op colistimethaatnatrium en het wordt aanbevolen om bij controlebezoeken aan het ziekenhuis het FEV₁ vóór en na behandeling te evalueren.

Nierinsufficiëntie

Colistimethaatnatrium wordt via de nieren uitgescheiden en is nefrotoxisch als er hoge serumconcentraties worden bereikt. Hoewel dit onwaarschijnlijk is tijdens inhalatietherapie, worden schattingen van de serumconcentraties aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Nefrotoxiciteit

Er werd een verslechtering van de nierfunctie gerapporteerd, vooral na gebruik van hogere dan de aanbevolen intraveneuze of intramusculaire doses bij patiënten met een normale nierfunctie of als de intraveneuze of intramusculaire dosering niet was verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische geneesmiddelen. Het effect is gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling.

Neurotoxiciteit

Hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium na intraveneuze of intramusculaire toediening kunnen het gevolg zijn van overdosering of van het niet-verlagen van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie en dat kan leiden tot neurotoxiciteit. Gelijktijdig gebruik met niet-depolariserende myorelaxantia of antibiotica met soortgelijke neurotoxische effecten kan ook leiden tot neurotoxiciteit. Een verlaging van de dosering van colistimethaatnatrium kan de symptomen verlichten. Gerapporteerde neurotoxische effecten zijn: vertigo, voorbijgaande paresthesie van het gezicht, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, gezichtsstoornissen, verwardheid, psychose en apneu (zie ook rubriek 4.5).

Porfyrie

Met uiterste voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met porfyrie.

Microbiële resistentie

Tijdens klinisch gebruik werd verworven resistentie tegen colistimethaatnatrium bij mucoïde *Pseudomonas aeruginosa* gerapporteerd. Er moeten bijgevolg gevoeligheidstesten uitgevoerd worden bij patiënten die langdurig behandeld worden, bij regelmatige ziekenhuisbezoeken, en wanneer een patiënt een verergering van de ziekte ervaart (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omwille van de effecten van colistimethaatnatrium op de vrijstelling van acetylcholine, moeten niet-depolariserende spierrelaxantia met uiterste voorzorg gebruikt worden bij patiënten die Tadm krijgen aangezien hun effecten verlengd kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van geïnhaleerd colistimethaatnatrium met andere geneesmiddelen die nefrotoxisch of neurotoxisch zijn (bijv. cefalotinenatrium, aminoglycosiden, niet-depolariserende spierrelaxantia) waaronder middelen die i.v. of i.m. toegediend worden, moet met uiterste voorzichtigheid gebeuren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid bij zwangerschappen bij de mens is niet vastgesteld. Dierstudies wijzen niet op een teratogeen vermogen. Echter zijn er aanwijzingen dat colistimethaatnatrium de placenta passeert en bijgevolg bestaat er een kans op foetale toxiciteit indien het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Tadm mag alleen toegediend worden tijdens de zwangerschap indien de voordelen opwegen tegen eventuele potentiële risico's.

Colistimethaatnatrium wordt uitgescheiden in de moedermelk; borstvoeding is niet aanbevolen tijdens de behandeling.

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

Neurotoxiciteit, gekenmerkt door duizeligheid, verwardheid of gezichtsstoornissen, werd gerapporteerd na parenterale toediening van colistimethaatnatrium. Als deze effecten optreden, moeten de patiënten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuig mogen besturen of geen machines mogen bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen na verneveling van colistimethaatnatrium zijn hoesten en bronchospasmen (gekenmerkt door een benauwd gevoel op de borst dat opgespoord kan worden door een daling van het FEV₁) bij ongeveer 10% van de patiënten. (Zie ook rubriek 4.4.)

Bijwerkingen worden beschreven per systeem/orgaanklasse en volgens hun frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

systeem/orgaanklasse	frequentie	gerapporteerde bijwerking
immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag
ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer vaak	hoest, druk op de borst, bronchoconstrictie of bronchospasme
algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	niet bekend	pijn in de keel en de mond

Indien er overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag optreden, moet de behandeling met colistimethaatnatrium stopgezet worden.

Er werden gevallen van keelpijn of mondpijn gerapporteerd. Dit kan te wijten zijn aan overgevoeligheid of superinfectie met *Candida* species.

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

Overdosering kan aanleiding geven tot apnoe, spierzwakte, vertigo, voorbijgaande paresthesie van het gezicht, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, gezichtsstoornissen, verwardheid, psychose en nierinsufficiëntie.

Er is geen antidotum beschikbaar. De behandeling van overdosering is gebaseerd op een ondersteunende behandeling en maatregelen om de klaring van colistimethaatnatrium te verhogen zoals inductie van osmotische diurese met mannitol, peritoneale dialyse of langdurige hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antibacteriële middelen, Polymyxinen.

ATC-code: J01XB01

Algemene eigenschappen

Werkingsmechanisme

Colistimethaatnatrium is een prodrug van colistine, een polymyxine-antibioticum (behorend tot de polymyxine E groep). Het is een polypeptide structuur en is afgeleid van *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

De polymyxine-antibiotica zijn oppervlakactieve middelen en ze werken door zich te binden aan de bacteriële celmembraan en zijn permeabiliteit te veranderen, wat leidt tot de dood van de bacteriële cel. Polymyxinen zijn bactericide tegen Gramnegatieve bacteriën met een hydrofobe buitenmembraan.

PK/PD verband

Er is gemeld dat polymyxines een concentratie-afhankelijk bactericide effect hebben op gevoelige bacteriën.

Mechanismen van resistentie

Resistentie ontwikkelt zich als gevolg van wijzigingen van lipopolysaccharide (LPS) of andere componenten van de bacteriële celmembraan.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet deskundig advies ingewonnen worden als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel tegen tenminste sommige types van infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species

Acinetobacter species

Haemophilus influenzae

Klebsiella species

Pseudomonas aeruginosa

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (voorheen *Alcaligenes xylosoxidans*)

Inherent resistente organismen

Burkholderia cepacia en aanverwante species

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Resistentie

Verworven resistentie tegen colistimethaatnatrium bij mucoïde *Pseudomonas aeruginosa* bedroeg volgens de rapporten ongeveer 3%. Nochtans kunnen lokale resistentiecijfers variëren, waarbij hogere waarden mogelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Kruisresistentie

Er bestaat geen kruisresistentie tussen polymyxinen en andere families van antibiotica.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gastro-intestinale absorptie is verwaarloosbaar; het is dus onwaarschijnlijk dat het inslikken van colistimethaatnatrium dat werd afgezet in de nasofarynx zal bijdragen aan de systemische blootstelling.

De absorptie na toediening aan de longen wordt beïnvloed door het vernevelingssysteem, de grootte van de aërosoldruppeltjes en de ziekte-toestand van de longen.

Farmacokinetiek

Een studie bij gezonde vrijwilligers, die colistimethaatnatrium inhaleerden, waarbij de dosis varieerde van 0.3 miljoen IE tot 2 miljoen IE, toonde aan dat de C_{max} van polymyxine E1 (de actieve fractie) varieerde tussen 40,0 en 69,9 ng/ml. De AUC varieerde tussen 350 en 668 ng/mL/u afhankelijk van de vernevelaar, het vulvolume en de concentratie. Het halfleven bedroeg ongeveer 5,2 uur. De absolute biodisponibiliteit werd berekend en varieerde tussen 5% en 18% afhankelijk van

Samenvatting van de productkenmerken

de vernevelaar. Na de toediening van een intraveneuze dosis van 0,5 miljoen IE bedroeg de AUC 3.352 ng/ml/u en de C_{max} 1.232 ng/mL.

Biotransformatie

Colistimethaatnatrium wordt *in vivo* omgezet tot zijn base.

Eliminatie

Er is geen informatie beschikbaar over de eliminatie van colistimethaatnatrium na verneveling.

Na i.v. toediening gebeurt de excretie hoofdzakelijk via de nieren waarbij 62% van een parenterale dosis wordt teruggevonden in de urine binnen 8 uur en ongeveer 80% binnen 24 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Experimenteel onderzoek bij dieren met colistimethaat wijst geen schadelijke effecten uit voor de vruchtbaarheid of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Peri-postnatale studies werden niet uitgevoerd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële genotoxiciteit en de carcinogeniciteit van colistimethaatnatrium. Er werd aangetoond dat colistine *in vitro* aanleiding geeft tot chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten. Een effect dat kan worden gerelateerd aan een afname van de mitotische index, die eveneens werd waargenomen. Colistine was niet mutageen in een reeks van andere testen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De toevoeging van andere antibiotica aan oplossingen van Tadim kan aanleiding geven tot precipitatie.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

Na reconstitutie:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de oplossing gereconstitueerd in de oorspronkelijke injectieflacon zijn aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Patiënten die het vernevelde antibioticum bij zichzelf toedienen, moeten het advies krijgen om de oplossing onmiddellijk na bereiding te gebruiken. Indien dit niet mogelijk is, mag de oplossing niet langer dan 24 uur in de koelkast worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in 10R-ISO-flacons van helder type I-glas (nominaal volume 10 ml) afgedicht met een gesiliconiseerde chlorobutyl type I rubberen stop en beschermd door een aluminium afscheurbare dop van 20 mm met middenin een rode plastic 'flip-up' dop. Het product wordt geleverd in verpakkingen van 30 flacons. In lidstaten waar de I-neb wordt gebruikt, bevat elke verpakking tevens een Tadim Disk om het gebruik met het I-neb AAD-Systeem toe te laten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tadim kan gereconstitueerd worden tot een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, met ofwel water voor injecties (WFI) om een hypotonische oplossing te verkrijgen, met een 50:50 mengsel van WFI en 0,9% natriumchloride om een isotonische oplossing te verkrijgen, ofwel 0,9% natriumchloride om een hypertonische oplossing te verkrijgen. Het volume dat voor reconstitutie wordt gebruikt, moet overeenkomen met de instructies voor gebruik die bij de vernevelaar worden geleverd en bedraagt doorgaans niet meer dan 4 ml. Zachtjes zwenken tijdens de reconstitutie om schuimvorming te vermijden. Na reconstitutie mag Tadim met om het even welke vernevelaar die geschikt is voor aflevering van antibioticaoplossingen gebruikt worden.

De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien dit echter niet mogelijk is, moet de oplossing binnen 24 uur worden gebruikt en in de koelkast worden bewaard. Elke niet-gebruikte oplossing die achterblijft in de vernevelaar, moet weggegooid worden na de behandeling.

Voor richtlijnen over het gebruik van Tadim met het I-neb AAD-Systeem, raadpleeg de gedetailleerde richtlijnen die geleverd worden met het hulpmiddel.

Conventionele vernevelaars werken op een continue flow basis en het is waarschijnlijk dat een deel van het vernevelde geneesmiddel terecht zal komen in de directe omgeving. Indien het gebruikt wordt met een conventionele vernevelaar, moet Tadim toegediend worden in goed-geventileerde kamer, in het bijzonder in ziekenhuizen waar verschillende patiënten op hetzelfde moment vernevelaars kunnen gebruiken. Slangen of filters kunnen gebruikt worden om te vermijden dat de vrijgekomen aerosol terechtkomt in de omgeving.

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

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italië

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

RVG 106362

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

F cwo "xcp"ggтуg"хgtrgplpi "xcp"fg"хgti wppkpi <28 qntober 2010

F cwo "xcp"rcwug"хgtrgpi kpi <15 juni 2015

"

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

"

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 52, artikel 423: