

**LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Labetalol HCl Teva 100 mg, omhulde tabletten

Labetalol HCl Teva 200 mg, omhulde tabletten

Labetalol HCl Teva 400 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Labetalol HCl Teva 100 mg, 200 mg en 400 mg bevat per omhulde tablet respectievelijk 100 mg, 200 mg en 400 mg labetalolhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet Labetalol HCl Teva 100 mg bevat 31,8 mg lactose en 0,28 mg zonnegeel (E110).

Elke omhulde tablet Labetalol HCl Teva 200 mg bevat 62,7 mg lactose en 0,42 mg zonnegeel (E110).

Elke omhulde tablet Labetalol HCl Teva 400 mg bevat 124,5 mg lactose en 0,70 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Labetalol HCl Teva 100 mg omhulde tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "Labetalol 100" op één zijde.

Labetalol HCl Teva 200 mg omhulde tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "Labetalol 200" op één zijde.

Labetalol HCl Teva 400 mg omhulde tabletten zijn rond, biconvex, oranje met de inscriptie "Labetalol 400" op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte, matige en ernstige hypertensie.

Zwangerschapshypertensie.

Angina pectoris, als tevens hypertensie aanwezig is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Algemene aanbevelingen met betrekking tot de dosering en de toediening:

Men begint met tweemaal daags 1 tablet van 100 mg, tijdens de maaltijd in te nemen. Afhankelijk van de resultaten kan de dosis, telkens na één of twee weken, volgens onderstaand schema worden aangepast.

's ochtends	's avonds
100 mg	100 mg
200 mg	200 mg
200 + 200 mg	200 mg
400 mg	400 mg

Bij oudere patiënten, in geval van verminderde leverfunctie of bij laag lichaamsgewicht is het van belang met een zo laag mogelijke dosering te beginnen teneinde eventuele decompensatie of bronchiale verschijnselen tijdig te kunnen opmerken.

Bij de meeste patiënten zijn met doses tot 800 mg per dag goede resultaten te bereiken. In ernstige gevallen van hypertensie kan het noodzakelijk zijn tot 2400 mg per dag te doseren. In deze gevallen wordt aangeraden de dosis over drie giften per dag te verdelen. In hypertensieve patiënten met angina pectoris is de dosis labetalol dezelfde, als die voor de controle van de hypertensie alleen.

Bij hypertensie tijdens de zwangerschap kan de startdosis van 2 x 100 mg, indien noodzakelijk, iedere week worden verhoogd met 2 x 100 mg per dag. De ernst van de hypertensie vereist soms een dosering verdeeld over drie giften per dag. Een totale dagelijkse dosis van 2400 mg moet echter nooit worden overschreden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede- of derdegraads hart-block.
- Cardiogene shock.
- Langdurige hypotensie.
- Ernstige bradycardie.
- Decompensatio cordis die niet adequaat is behandeld of die niet reageert op hartglycosiden en/of diuretica.
- "Sick sinus"-syndroom.
- Metabole acidose.
- Labetalol dient niet gebruikt te worden in patiënten met astma of patiënten met obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Labetalol kan symptomen van thyreotoxicose of hypoglykaemie maskeren.

Hartdecompensatie dient eerst onder controle te worden gebracht met digitalispreparaten en diuretica,

LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

alvorens de behandeling met labetalol aan te vangen.

Vooraf bij patiënten met ischemische hartziekten moet de therapie niet plotseling worden onderbroken of afgebroken. De dosis moet geleidelijk, 1 à 2 weken, worden verminderd, zonodig met gelijktijdige introductie van vervangende therapie om verergering van angina pectoris te voorkomen. Ook kunnen hypertensie en aritmieën ontstaan. Labetalol kan bradycardie geven.

Indien de polsfrequentie beneden 50-55 slagen per minuut daalt de dosering verlagen.

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverfunctiestoornissen; door verminderd metabolisme kan de plasmaspiegel verhoogd zijn, hetgeen noodzaakt tot verlaging van de dosering.

In zeldzame gevallen is labetalol in verband gebracht met geelzucht (zowel met hepatische als cholestatische oorzaak).

Daarom wordt aanbevolen de behandeling met labetalol onmiddellijk te staken als een patiënt geelzucht ontwikkelt, aangezien gebleken is, dat na het staken van de medicatie deze weer verdwijnt. Zodra symptomen duiden op verminderd functioneren van de lever, dient dit d.m.v. laboratoriumtesten te worden gecontroleerd. Indien deze testen inderdaad duiden op leverbeschadigingen of geelzucht moet de behandeling met labetalol worden gestaakt en niet meer opnieuw worden gestart.

Verder is in zeldzame gevallen melding gemaakt van huiduitslag en/of branderige ogen, hetgeen in verband wordt gebracht met het gebruik van bèta-adrenoreceptor blokkerende middelen. Het verminderen van de dosis moet worden overwogen indien geen andere oorzaak voor de overgevoeligheidsreactie kan worden gevonden.

Aan patiënten, die met labetalol worden behandeld en waarbij algehele anesthesie noodzakelijk is, dient vóór de inductie atropine i.v. te worden toegediend. Er dient rekening mee te worden gehouden, dat het effect van halothaan op de bloeddruk door labetalol kan worden versterkt.

Hypertensie kan gewoonlijk met labetalol in monotherapie worden behandeld. Bij ongecompliceerde hypertensie is het niet wenselijk labetalol met bètablokkeerders te combineren. Gewoonlijk is combinatie met diuretica niet nodig, doch desgewenst kunnen diuretica aan de medicatie worden toegevoegd. Net als andere β -blokkers dient men rekening te houden met de mogelijkheid van reboundverschijnselen bij het plotseling staken van de therapie.

Patiënten waarvan bekend is dat zij een sterke anafylactische reactie hebben vertoond na contact met diverse allergenen kunnen, indien ze een bètablokkerder gebruiken, een heftige reactie vertonen bij een volgend contact met een allergeen.

Deze patiënten kunnen door het gebruik van een bètablokkerder niet reageren op de gebruikelijke doses epinefrine, welke wordt toegepast bij de behandeling van allergische reacties.

Hulpstoffen:

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of

LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per omhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstof zonnegeel (E110). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer labetalol samen met andere antihypertensiva worden voorgeschreven, kan een additief effect worden verwacht. Gelijktijdige toediening van bèta -blokkers en labetalol is niet wenselijk. Indien gewenst kunnen diuretica worden gecontinueerd of toegevoegd aan de medicatie.

Een grote mate van voorzichtigheid is geboden wanneer β -blokkers gelijktijdig worden gebruikt met calciumantagonisten, in het bijzonder "calcium entry blockers", die de contractiliteit en de AV-geleiding negatief beïnvloeden. Dit geldt vooral voor verapamil, in mindere mate voor diltiazem. Bij patiënten met een gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdig gebruik van dihydropyridine-derivaten, zoals nifedipine, behoeft men hierop minder bedacht te zijn. Wel kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij gelijktijdig gebruik met zogenaamde klasse-I-anti-arrhythmica, zoals disopyramide en kinidine, omdat hierbij een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en een negatief inotrop effect mogelijk is. Bij patiënten met een gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve en mogelijk ook met een selectieve β_1 -receptorblokker vergroot het risico van rebound-hypertensie. Indien clonidine gelijktijdig wordt gegeven, dient bij het staken van de therapie de clonidine medicatie nog enige tijd te worden voortgezet. Combinatie met hartglycosiden kan leiden tot AV-dissociatie. Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen kan door β -blokkers worden versterkt.

Prostaglandinesynthetaseremmende middelen kunnen het bloeddrukverlagende effect van β -blokkers verminderen.

Interactie met anaesthetica die depressie van de hartspier geven is mogelijk. Echter, omdat de β -receptorblokkade overmatige schommelingen van de bloeddruk tijdens intubatie kan voorkomen en snel kan worden geantagoniseerd met β -sympaticomimetica, is gelijktijdig gebruik niet gecontra-indiceerd.

Een farmacokinetische interactie is mogelijk door beïnvloeding van de eiwitbinding. Vooral bij gelijktijdig gebruik met digitoxine is dit van belang. Cimetidine, hydralazine en alcohol verhogen de plasmaconcentratie van de in de lever gemetaboliseerde β -blokkers.

**LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan de tremor incidentie vergroten.

Van labetalol is aangetoond dat het de opname van de radio-isotopen van metajodobenzylguanidine (MIBG) vermindert. Men moet daarom voorzichtig zijn bij het interpreteren van de resultaten van MIBG scintigrafie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van labetalol in het eerste trimester van de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen omtrent teratogene eigenschappen bij proefdieren. Labetalol passeert de placenta. Bij toediening in de zwangerschap kunnen bij de foetus en de neonatus effecten van alfa- en bètareceptor blokkade, zoals bradycardie, hypoglykemie, hypotensie, hypothermie en ademhalingsdepressie optreden. Het is moeilijk vast te stellen of deze effecten het gevolg zijn van pre-eclampsie of van de behandeling met labetalol. In sommige gevallen openbaren deze symptomen zich pas twee dagen na de geboorte. In het algemeen reageert de neonat goed op ondersteunende behandeling (bijv. infuus en glucose), alleen in gevallen van ernstige pre-eclampsie met name na langdurige intraveneuze toediening van labetalol, kan het herstel langzamer verlopen. Dit kan echter ook een gevolg zijn van een trager metabolisme in de lever bij premature baby's. Sterfte van de foetus en van neonaten is gemeld, maar in deze gevallen kunnen ook het gebruik van andere geneesmiddelen (vasodilatoren en middelen die in ademhalingsdepressie resulteren) of de effecten van pre-eclampsie, groeivertraging van de foetus en vroeggeboorte een rol spelen. Deze klinische gegevens duiden erop, dat hoge doses labetalol niet onnodig lang moet worden toegediend en de zwangerschap niet onnodig moet worden gerekt. Ook moet gewaarschuwd worden tegen gelijktijdig gebruik van hydralazine en labetalol. Voor het toepassen van labetalol in de zwangerschap wordt terughoudendheid aanbevolen. Toediening wordt ontraden gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap.

Labetalol wordt uitgescheiden in de moedermelk; schadelijke gevolgen voor de zuigeling zijn nooit waargenomen.

Tepelpijn en het fenomeen van Raynaud van de tepel zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

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

Indien duizeligheid, gezichtsstoornissen of vermoeidheid optreden is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer en concentratie vereisende werkzaamheden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Labetalol HCl Teva:

Immuunsysteemaandoeningen

(Lichenoïde) huiduitslag, jeuk, oedeem van de bloedvaten en benauwdheid worden in verband gebracht

**LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

met overgevoeligheidsreacties voor labetalol. In zeldzame gevallen (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%) is er melding gemaakt van niet met ziekte geassocieerde positieve antinucleaire antilichamen of van gevallen van systemische lupus erythematosus (SLE).

Psychische stoornissen

Depressie komt voor maar is gewoonlijk van tijdelijke aard. Gevallen van slaapstoornissen, visuele hallucinaties zijn ook gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, duizeligheid, tintelende hoofdhuid zijn bij enkele patiënten gemeld.

Oogaandoeningen

Visusstoornissen komen voor maar zijn gewoonlijk van tijdelijke aard.

Hartaandoeningen

Bradycardie, hart-block en decompensatio cordis kunnen in zeldzame gevallen (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%) voorkomen.

Bloedvataandoeningen

Symptomen van orthostatische hypotensie kunnen voorkomen wanneer de aanvangsdosis te hoog is, de dosering te snel wordt verhoogd of wanneer patiënten met ernstige hypertensie worden behandeld met doses boven 1200 mg per dag.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, epigastrische pijn en braken zijn bij enkele patiënten gemeld. Ook is lichte diarree gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Er zijn zeldzame gevallen (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%) gemeld van leverfunctiestoornissen, geelzucht (zowel met hepatische als cholestatische oorzaak), hepatitis en levernecrose. In deze gevallen wordt aanbevolen de behandeling met labetalol onmiddellijk te staken, daar gebleken is dat na het staken van de medicatie deze symptomen weer verdwijnen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Spierkramp is bij enkele patiënten gemeld. Zeer zelden (minder dan 0,01%) zijn gevallen van toxische myopathie gemeld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Mictieklachten, acute urineretentie zijn bij enkele patiënten gemeld.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Er is melding gemaakt van het optreden van tremor bij de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap.

LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 3 januari 2022

Bladzijde : 7

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Ejaculatiestoornissen komen voor, maar zijn gewoonlijk van tijdelijke aard.

Niet bekend: tepelpijn, het fenomeen van Raynaud van de tepel.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vermoeidheid is bij enkele patiënten gemeld. In zeldzame gevallen (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%) is er melding gemaakt van koorts.

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 overdosering zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en acute hartinsufficiëntie. Na ingestie van een overdosis of bij overgevoeligheid dient de patiënt te worden geobserveerd en behandeld op een intensive-care-afdeling.

Maagspoeling, geactiveerde kool en een laxans kunnen absorptie voorkomen. Beademingen kan noodzakelijk zijn. Bij bradycardie atropine of methylatropine toedienen.

Hypotensie en shock behandelen met plasma/plasmavervangingsmiddelen. Het β -blokkerende effect kan worden tegengegaan door toediening van isoprenalinehydrochloride langzaam i.v. te geven, te beginnen met ca. 5 mcg/min totdat het gewenste effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine. Bij onvoldoende resultaat kan i.v. toediening van 8-10 mg glucagon worden overwogen. Eventueel de injectie binnen een uur herhalen en zo nodig laten volgen door een i.v. infuus van 1-3 mg/uur. Ook kan toediening van calciumionen, alsmede het gebruik van een pacemaker worden overwogen.

In geval van bronchospasmen moet een bèta-agonist worden toegediend per aerosol. In geval van ernstige overdosering verwijderd hemodialyse slechts 1% labetalolhydrochloride uit de circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sympathicolytica.

ATC-code: C07AG01

Labetalol verlaagt de bloeddruk via een selectieve blokkade van de perifere arteriële alfa₁-adrenoceptoren en gelijktijdige blokkade van de bètareceptoren. Hierdoor worden zowel de perifere weerstand als het hartminuutvolume verlaagd. De ratio van alfa- tot bèta-blokkerende effecten wordt

**LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

tussen 1:3 en 1:7 geschat.

Labetalol blokkeert zowel bèta1- als bèta2-receptoren.

Labetalol bezit in geringe mate intrinsieke parasymphicomimetische activiteit (ISA). Bij hogere doseringen (ca. 3x zo hoog als nodig voor receptorblokkade) geeft labetalol effecten te zien, die toe te schrijven zijn aan membraanstabilerende activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Labetalol wordt snel geabsorbeerd uit het maag-darm kanaal. De maximale plasmaspiegel treedt op 1 à 2 uur na orale toediening. Er is sprake van een "first-pass"-effect, waardoor een biologische beschikbaarheid van ongeveer 25% wordt verkregen. Aanzienlijke variatie hierin is echter mogelijk. De plasmahalfwaardetijd van labetalol is ca. 4 uur. Ongeveer 50% van de concentratie labetalol in het bloed is eiwitgebonden.

Biotransformatie

Labetalol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot inactieve glucuronide conjugaten, die zowel in de urine, als via de gal, in de faeces worden uitgescheiden.

Eliminatie

Labetalol beïnvloedt de nierfunctie niet en is daarom ook te gebruiken door hypertensieve patiënten met een nieraandoening.

Labetalol passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dierproeven is gebleken, dat slechts zeer kleine hoeveelheden labetalol de bloedhersenbarrière passeren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorverstijfseld aardappelzetmeel, microkristallijne cellulose, lactose, natriumcarboxymethylzetmeel, siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tablet omhulling: methylhydroxypropyl cellulose, lactose, propyleenglycol, talk, titaandioxide (E171), chinolinegeel (E104) en zonnegeel (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al blisterverpakkingen à 30 stuks.

PVC/Al EAV-blisterverpakkingen à 50 stuks.

Polypropyleen potten met polyethyleen dop à 50, 100, 250 of 500 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Nederland B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

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

RVG 13949, omhulde tabletten 100 mg

RVG 13950, omhulde tabletten 200 mg

RVG 13951, omhulde tabletten 400 mg

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

**LABETALOL HCl TEVA 100 MG
LABETALOL HCl TEVA 200 MG
LABETALOL HCl TEVA 400 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 januari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juni 1990

Datum van laatste verlenging: 13 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6 en 4.8: 13 januari 2022.

0122.5v.LD