

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicotinell TTS 20, 14 mg/24 uur, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 35,0 mg nicotine in een pleister van 20 cm², die per 24 uur 14 mg nicotine vrijgeeft.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Ronde, uitgesneden matrix pleister met een okergele rugfolie.

De 14 mg/24 uur pleister draagt de code FEF.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlichting van ontwenningssverschijnselen bij nicotineverslaving als hulpmiddel bij het stoppen met roken.

Advies en ondersteuning verbeteren over het algemeen het succespercentage.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rokers moeten volledig stoppen met roken tijdens de behandeling met Nicotinell.

Nicotinell pleisters voor transdermaal gebruik kunnen als monotherapie gebruikt worden of samen met andere nicotinevervangende geneesmiddelen zoals kauwgommen of zuigtabletten.

Dosering

Nicotinell pleisters voor transdermaal gebruik zijn verkrijgbaar in drie sterktes: 7 mg/24 uur, 14 mg/24 uur en 21 mg/24 uur.

Volwassenen boven de 18 jaar en ouderen

Monotherapie

De afhankelijkheid van nicotine kan bepaald worden aan de hand van het dagelijks aantal gerookte sigaretten of door middel van de Fagerströmtest (test beschikbaar op de patiëntenbijsluiters).

	Stap 1: 3 tot 4 weken	Stap 2: 3 tot 4 weken	Stap 3: 3 tot 4 weken
Score van 5 of meer in de Fagerströmtest of roken van 20 of meer sigaretten per dag	Nicotinell 21 mg/24 u	Nicotinell 14 mg/24 u*	Nicotinell 7 mg/24 u*
Score lager dan 5 in de Fagerströmtest of roken van minder dan 20 sigaretten per dag	Beginnen met Stap 2	Nicotinell 14 mg/24 u**	Nicotinell 7 mg/24 u*

* wanneer de drang nog steeds hoog is, kan men naar een hogere dosering (of stap) gaan en - het schema van daaruit hernemen.

** wanneer de drang nog steeds hoog is, kan men de 21 mg-sterkte gebruiken en het schema vanaf stap 1 voor rokers van meer dan 20 sigaretten volgen.

De sterkte van de pleister voor transdermaal gebruik moet aangepast worden aan de individuele respons: de sterkte verhogen als het stoppen met roken niet volledig lukt of wanneer ontwenningssverschijnselen waargenomen worden. De sterkte verlagen bij vermoeden van een overdosering.

De duur van de monotherapie is ongeveer 3 maanden, maar kan variëren al naargelang de individuele respons. Dit geneesmiddel kan niet langer dan 6 maanden gebruikt worden, tenzij anders voorgeschreven door een arts.

Volwassenen boven de 18 jaar en ouderen

Combinatie met orale vormen van nicotine

Rokers kunnen de transdermale pleister en een orale vorm van nicotine (kauwgom, zuigtablet, enz) combineren. De combinatie van transdermale en orale nicotine geeft een betere effectiviteit dan als een transdermale pleister werd gebruikt.

De initiële behandeling dient te beginnen met de bepaling van de dosering van de pleister – volgens dezelfde regels van de monotherapie (zie vorige tabel) – in combinatie met een lage dosis van orale nicotine (niet meer dan 2 mg per stuk gedurende de gehele behandelingsperiode). De dagelijkse inname van orale NRT, wanneer gecombineerd met pleisters, is ongeveer 5 tot 6 stuks. Dit aantal mag niet hoger liggen dan 15 stuks per dag.

De combinatie dient gedurende 3 tot 4 weken te worden aangehouden. Na deze eerste stap dient men progressief nicotine af te bouwen. In het algemeen start deze afbouw met een vermindering in sterkte van de pleister, rekening houdend met het 3 tot 4 weken stappenplan, en blijft de orale inname van nicotine vrijwel onveranderd. Op het einde van de ontwenningperiode wordt het aantal stuks van orale NRTs ook teruggebracht.

Het is echter ook mogelijk om het afbouwproces te starten met een daling in het aantal orale stuks, voordat men de dosis van de pleisters vermindert.

Aanbevolen dosering:

	Pleisters**	Lage dosis aan orale nicotine
Stap 1: 3 tot 4 weken	21mg/24u of Beginnen met Stap 2	Gemiddeld: 5 tot 6 stuks/24u *

Stap 2: 3 tot 4 weken	14mg/24u	Zelfde hoeveelheid als tijdens stap 1
Stap 3: 3 tot 4 weken	7mg/24u	
Tot 6 maanden	Geen pleisters meer gebruiken	Verminder progressief het aantal stuks.

* Niet meer dan 15 stuks per dag

** Volgens de Fagerströmtest of volgens het dagelijkse aantal sigaretten

Pediatrie patiënten

Nicotinell mag niet gebruikt worden door rokers jonger dan 18 jaar zonder advies van een arts. Er is geen klinische ervaring met de behandeling van adolescenten jonger dan 18 jaar met Nicotinell.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtig gebruiken bij patiënten met matige tot ernstige nieraandoeningen, aangezien de klaring van nicotine of de metabolieten ervan kan afnemen, met als gevolg een verhoogd risico op bijwerkingen.

Verminderde leverfunctie

Voorzichtig gebruiken bij patiënten met matige tot ernstige leveraandoeningen, aangezien de klaring van nicotine of de metabolieten ervan kan afnemen, met als gevolg een verhoogd risico op bijwerkingen.

Wijze van toediening

Na het openen van het zakje, de pleister aanbrengen op een onbeschadigd, droog deel van de huid met weinig beharing (schouderblad, heup, buitenzijde van de arm en dergelijke). Het is niet geschikt voor gebruik op rode, gebarsten of geïrriteerde huid.

Elke 24 uur moet een nieuwe pleister aangebracht worden op een andere plaats. De pleister moet stevig op de huid worden gedrukt met de handpalm gedurende 10-20 seconden.

Tijdens het aanbrengen, contact met ogen en neus vermijden en na het aanbrengen de handen wassen. Na verwijdering moeten gebruikte pleisters zorgvuldig worden weggegooid en buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden.

4.3 Contra-indicaties

- Niet-rokers of occasionele rokers.
- Gecontra-indiceerd in personen waarvan bekend is dat zij overgevoelig zijn voor nicotine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die recentelijk een myocardinfarct, ernstige hartaritmie of cerebrovasculair accident hebben gehad en die als hemodynamisch instabiel worden beschouwd, moeten worden aangemoedigd te stoppen met roken met behulp van niet-farmacologische interventies.

Bij patiënten met diabetes kunnen bloedglucosewaarden variabelere zijn tijdens stoppen met roken, met of zonder NRT, dus het is belangrijk voor diabetici om hun bloedsuikerspiegels nauwlettend te volgen tijdens het gebruik van dit product. Verslaafde rokers met een recent doorgemaakt myocard infarct, onstabiele of verslechterende angina pectoris inclusief Prinzmetal-angina, ernstige hartritme stoornissen, ongecontroleerde hypertensie of een recent cerebrovasculair accident moeten aangemoedigd worden om te stoppen met roken door middel van niet-farmacologische interventies (zoals advisering en begeleiding). Als dit geen effect heeft, kunnen Nicotinell pleisters overwogen worden, maar vanwege de beperkte gegevens over de veiligheid bij deze patiënten mag alleen gestart worden onder supervisie van een arts. Als er een klinisch significante toename is van cardiovasculaire of andere effecten die aan nicotine kunnen worden toegeschreven, moet de nicotine-pleister dosering

worden verlaagd of stopgezet. Een combinatie van NRT mag niet worden gebruikt bij mensen met een bekende hart- en vaatziekte, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's.

Nicotinell dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- diabetes mellitus, hyperthyroïdie of feochromocytoom
- matige tot ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie
- een actief peptisch ulcus

Insulten: Voorzichtig gebruiken bij personen die een behandeling met anticonvulsiva volgen of met een voorgeschiedenis van epilepsie, omdat er gevallen van convulsies zijn gemeld die werden geassocieerd met nicotine.

NRT kan de symptomen verergeren bij personen die lijden aan actieve oesofagitis, orale en faryngeale ontsteking, gastritis of maagzweer.

Nicotine is een giftige substantie. De doses nicotine die door volwassen rokers gedurende een behandeling goed verdragen worden, kunnen ernstige symptomen van vergiftiging veroorzaken bij kleine kinderen en fataal blijken (zie ook rubriek 4.9). Zelfs gebruikte pleisters bevatten nog voldoende residuele nicotine om kinderen ernstige schade toe te brengen. Nicotinell steeds buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

Patiënten met een voorgeschiedenis van dermatitis hebben meer kans op het ontwikkelen van gegeneraliseerde huidreacties of lokaal erytheem, zwellingen of huiduitslag. Bij een ernstige of aanhoudende huidreactie, moet de behandeling gestaakt worden en overschakelt op een andere farmaceutische vorm.

De Nicotinell pleister bevat aluminium. Om brandwonden op de huid te voorkomen, moet de pleister worden verwijderd voordat MRI-procedures (Magnetic Resonance Imaging) worden uitgevoerd. Bij een ernstige of aanhoudende huidreactie, de behandeling staken en overschakelen op een andere farmaceutische vorm.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen informatie beschikbaar over klinisch relevante interacties tussen Nicotinell en andere geneesmiddelen.

Bij het stoppen met het roken zelf kan een aanpassing van een bepaalde medicamenteuze behandeling nodig zijn. Roken, maar niet nicotine, wordt in verband gebracht met verhoogde CYP1A2-activiteit. Na het stoppen met roken kan er een verminderde klaring zijn van substraten voor dit enzym en verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen die door CYP1A2 worden gemetaboliseerd, vooral geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster, b.v. theofylline, tacrine, olanzapine en clozapine. Bovendien kan een verhoogde subcutane absorptie van insuline optreden bij het stoppen met roken en kan een verlaging van de insulinedosis noodzakelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ongunstige reproductie- en ontwikkelingseffecten zijn gemeld na blootstelling aan tabak en nicotine tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger zijn, moeten eerst worden geadviseerd om te stoppen met roken zonder de hulp van een nicotinesubstitutie therapie. Als dit echter niet lukt, mag nicotinevervangende therapie (transdermale pleisters) alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Nicotine wordt uitgescheiden in de moedermelk in hoeveelheden die een effect kunnen hebben op het kind, zelfs bij gebruik in therapeutische doses. Nicotinevervangers dienen, net als roken zelf, te worden afgeraden tijdens de lactatieperiode. Indien het niet lukt om te stoppen met roken, wordt de voorkeur gegeven aan orale vormen van nicotinevervangers. Gebruik van Nicotinell pleisters door vrouwen die borstvoeding geven, mag enkel gestart worden na het advies van een arts.

Vruchtbaarheid

Roken verhoogt het risico op onvruchtbaarheid bij vrouwen en mannen. Zowel bij mensen als bij dieren is aangetoond dat nicotine de spermakwaliteit nadelig kan beïnvloeden. Bij dieren is verminderde vruchtbaarheid aangetoond.

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

Er zijn geen aanwijzingen voor enig risico in verband met rijvaardigheid of het bedienen van machines, wanneer de pleisters in de aanbevolen dosis worden gebruikt. Desalniettemin kan stoppen met roken gedragsveranderingen veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Nicotinell pleisters voor transdermaal gebruik kunnen dezelfde bijwerkingen veroorzaken als nicotine-inname door actief roken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Aanbrengingsplaatsreacties zijn de meest voorkomende bijwerkingen die worden geassocieerd met nicotinepleisters. Ervaring in klinische onderzoeken heeft aangetoond dat de meeste huidreacties binnen 48 uur verdwenen, hoewel ze in ernstige gevallen tussen 1 tot 3 weken aanhielden.

Er zijn bepaalde symptomen gemeld, zoals depressie, prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, labiele gemoedstoestand, angst, suf gevoel, verstoorde concentratie, slapeloosheid en slaapverstoringen die geassocieerd kunnen worden met onthoudingsverschijnselen als gevolg van het stoppen met roken (zie rubriek 5.2 Farmacodynamische eigenschappen).

Bij personen die, op welke wijze dan ook, stoppen met roken zijn verschijnselen als asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, hoesten of griepachtige ziekte te verwachten.

Frequenties worden vermeld op basis van de volgende conventie: Zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SYSTEEMKLASSE (MedDRA classificatie)	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen	-	-	Overgevoeligheid*		Urticaria, Angio-oedeem, Anafylactische reacties	
Psychische stoornissen*	Slaapstoornissen, waaronder abnormale dromen en slapeloosheid	Nervositeit	-	-	-	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn		-	-	-	Tremor
Hartaandoeningen	-	Hartkloppingen	Tachycardie		-	Aritmie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	-	faryngitis, hoesten	-	-	-	Dyspneu
				-	-	

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, braken	Dyspepsie, bovenbuikpijn, diarree, droge mond, constipatie				
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	-	Myalgie, artralgie		-	-	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	-	Zweten toegenomen	-	-	Allergische dermatitis*, contactdermatitis*, fotogevoeligheid	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de aanbrengingsplaats*	Pijn op de aanbrengingsplaats, asthenie, vermoeidheid	Malaise, griepachtige verschijnselen	-	-	

*De grote meerderheid van deze bijwerkingen zijn mild van aard en verdwijnen spontaan en snel na het verwijderen van de pleister. Pijn of een gevoel van zwaarte in het gebied rond welke de pleister wordt aangebracht (bijvoorbeeld borst, ledematen) kunnen worden gemeld.

Additionalere bijwerkingen – gebaseerd op spontane meldingen – omvatten paresthesie op de toedieningsplaats die zich verder, dan de plaats van de pleister, kan verspreiden. De incidentie is onbekend.

In geval van ernstige of aanhoudende huidreacties, moet de behandeling met pleisters gestopt worden om over te schakelen op andere vormen van nicotinevervangers.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen dezelfde verschijnselen optreden als bij zware rokers.

De acute letale, orale dosis nicotine is ongeveer 0,5-0,75 mg per kg lichaamsgewicht. Dit komt bij een volwassene overeen met 40-60 mg. Bij kinderen zijn zelfs kleine hoeveelheden nicotine gevaarlijk en kunnen resulteren in ernstige vergiftigingssymptomen die fataal kunnen zijn. Indien bij een kind nicotinevergiftiging vermoed wordt, moet men onmiddellijk een arts raadplegen.

Overdosering met Nicotinell pleisters voor transdermaal gebruik kan voorkomen wanneer er verschillende pleisters gelijktijdig op de huid aangebracht worden.

Algemene symptomen van een nicotinevergiftiging zijn: zwakte, transpireren, speekselvloed, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, gehoor- en gezichtsstoornissen, hoofdpijn, tachycardie en cardiale aritmie, dyspnoe, prostratie, circulatoire collaps, coma en terminale convulsies.

Behandeling van een overdosis:

Bij overdosering volgen de symptomen snel. Dit geldt in het bijzonder bij kinderen. Onmiddellijk de toediening van nicotine stoppen en een symptomatische behandeling instellen. De vitale tekenen strikt opvolgen. Verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch geïndiceerd. Het huidoppervlak kan worden afgespoeld met water en gedroogd. Er mag geen zeep worden gebruikt, omdat dit de nicotine-opname kan verhogen. Nicotine zal nog enkele uren na verwijdering van de pleister in de bloedbaan worden afgeleverd vanwege een depot van nicotine in de huid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij nicotineverslaving, ATC-code: N07B A01.

Nicotine, het primaire alkaloïde in tabaksproducten en een natuurlijk voorkomende autonome substantie is een nicotinereceptor agonist in het perifere en het centrale zenuwstelsel. Bij gebruik van tabaksproducten werd aangetoond dat nicotine verslavend werkt.

Plotseling stoppen met roken na langdurig dagelijks gebruik veroorzaakt een ontwenningssyndroom met ten minste vier van de volgende symptomen: dysforie of depressiegevoelens, slapeloosheid, irritatie, gevoelens van frustratie of woede, angstgevoelens, concentratiestoornissen, geagiteerdheid of ongeduld, vertraagd hartritme, verhoogde eetlust en gewichtstoename. De drang naar nicotine wordt erkend als een klinisch symptoom van het ontwenningssyndroom.

Klinische studies tonen aan dat nicotinevervangers rokers kunnen helpen te stoppen met roken of toch hun rookgedrag aan te passen door het verlagen van de ontwenningssymptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nicotine wordt onmiddellijk doorheen de huid opgenomen en komt terecht in de systemische bloedsomloop.

Eénmalig aanbrengen van een Nicotinell 14 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik bij gezonde rokers, die gestopt zijn met roken, toont aan dat absorptie progressief gebeurt en dat de eerste detecteerbare hoeveelheden nicotine gevonden worden 1 tot 2 uur na het aanbrengen. Plasmaconcentraties stijgen dan geleidelijk om na 8 tot 10 uur een plateau te bereiken.

Na het wegnemen van de pleister daalt het gehalte aan nicotine trager dan verwacht zou worden op basis van de plasma halfwaardetijd van nicotine (deze bedraagt 2 uur na intraveneuze toediening). Het vermoedelijke bestaan van een subcutaan reservoir verklaart waarom ongeveer 10 % van de nicotine de bloedbaan nog bereikt na het wegnemen van de pleister. De absolute biologische beschikbaarheid van de pleister, in vergelijking met intraveneus infuus, is ongeveer 77 %.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-curve (0 – 24 uur) neemt proportioneel toe met de dosis nicotine vrijgegeven door de pleisters: Nicotinell pleisters 7 mg, 14 mg en 21 mg per 24 uur. Na herhaalde toediening van de pleister van 14 mg/24 uur en 21 mg/24 uur, varieert de gemiddelde plasmaconcentratie bij steady-state respectievelijk van 7,1 ng/ml tot 12,0 ng/ml en van 10,3 tot 17,7 ng/ml.

Distributie

Het distributievolume van nicotine is hoog, namelijk tussen 1 en 3 l/kg.

Nicotine passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. Binding van nicotine aan plasmaproteïnen is verwaarloosbaar (< 5%).

Eliminatie

Eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de lever en de voornaamste metabolieten zijn cotinine en nicotine 1-N-oxide. Renale uitscheiding van ongewijzigde nicotine in de urine is pH-afhankelijk en verwaarloosbaar bij alkalische urine.

Nicotine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nicotine gaf positieve resultaten in enkele in-vitro genotoxiciteitstesten, maar er zijn ook negatieve resultaten waargenomen bij dezelfde systeemtesten. Nicotine was negatief bij standaard in-vivo testen.

Dierexperimenten lieten zien dat nicotine verlies van het embryo na innesteling en een verminderde foetusgroei induceert.

De resultaten van carcinogeniteitstesten lieten geen enkel bewijs zien van een tumorigeen effect van nicotine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplossing met het werkzame bestanddeel:

Basisch gebutyleerd metacrylaat copolymeer (Eudragit E 100)

Buitenlaag:

Polyesterfolie, gecoat met aluminium

Matrixlaag:

Acrylaat-vinylacetaat copolymeer (Duro-Tak 387-2516)

Medium-chain triglyceriden (Miglyol 812)

Basisch gebutyleerd metacrylaatpolymeer (Eudragit E 100)

Rugfolie:

Papier 26 g/m²

Kleeflaag

Acrylaat-vinylacetaat copolymeer (Duro-Tak 387-2516)

Medium-chain tryglyceriden (Miglyol 812)

Verwijderbare beschermfolie:

Gesiliconiseerde, met aluminium gecoate polyesterfilm

Drukinkt:

Bruine inkt

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén pleister voor transdermaal gebruik per zakje (papier/aluminium/polyamide/polyacrylonitrile)

Eén pleister voor transdermaal gebruik per zakje (papier/Polyethyleentereftalaat/aluminium/ cyclo-olefine copolymeer co-extrudaat)

Doos met 7, 14, 21 of 28 pleisters

Niet alle verpakkingsgrootten zijn noodzakelijkerwijze op de markt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alvorens weg te gooien, moet de pleister voor transdermaal gebruik na gebruik in tweeën gevouwen worden met de klevende zijden naar mekaar toe.

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

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare B.V.
Van Asch van Wijkstraat 55G
3811 LP Amersfoort
Nederland

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

RVG 14830

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 1992

Datum van laatste verlenging: 29 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 en 9: 28 januari 2021: