

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten  
Citalopram Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten  
Citalopram Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 21,85 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 32,78 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 43,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*20 mg filmomhulde tabletten:*

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant een breukgleuf en inscriptie C20.

De tabletten kunnen in gelijke doses verdeeld worden.

*30 mg filmomhulde tabletten:*

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant een breukgleuf en inscriptie C30.

De tabletten kunnen in gelijke doses verdeeld worden.

*40 mg filmomhulde tabletten:*

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant een breukgleuf en inscriptie C40.

De tabletten kunnen in gelijke doses verdeeld worden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van ernstige depressieve episodes.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram dient éénmaal daags te worden toegediend, in de ochtend of in de avond. De tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel, maar wel met een vloeistof, worden ingenomen.

Een anti-depressief effect kan pas ten minste 2 weken na het begin van de behandeling worden verwacht. De behandeling dient te worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is.

Het gebruik van citalopram dient langzaam te worden uitgeslopen; geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken af te bouwen.

### Volwassenen:

Citalopram dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosis van 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

### Ouderen (> 65 jaar):

Voor ouderen dient de aanbevolen dosering gehalveerd te worden, d.w.z. 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximumdosis voor ouderen is 20 mg per dag.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Citalopram dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.4).

### Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min).

### Leverinsufficiëntie:

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten en extra behoedzaam te zijn bij het verhogen van de dosering bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

### Langzaam CYP2C19-metabolisme:

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze een langzaam CYP2C19-metabolisme hebben. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

### Ontwenningverschijnselen bij het stoppen met SSRI's:

Abrupt staken van de behandeling moet vermeden worden. Wanneer de behandeling met Citalopram gestopt wordt, moet de dosis geleidelijk over een periode van ten minste een tot twee weken verlaagd worden om het risico op ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als bij het staken van de behandeling of na een dosisverlaging onverdragelijke verschijnselen optreden, kan overwogen worden de eerder voorgeschreven dosering weer te gaan gebruiken. Daarna kan de arts de dosering weer gaan verlagen, maar in een langzamer tempo.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het aangeboren lange-QT-syndroom.

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers (monoamine oxidaseremmers). Bij enkele van deze gevallen vertoonden de patiënten symptomen die leken op het serotoninesyndroom.

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) krijgen waaronder ook selegiline in dagelijkse doses hoger dan 10 mg/dag. Behandeling met citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer worden geïnitieerd.

Na het staken van de therapie met citalopram dient tenminste 7 dagen gewacht te worden voordat een behandeling met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linozolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

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

##### Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen (zie rubriek 4.2).

##### Nier- en leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met verminderde nier- en leverfunctie (zie rubriek 4.2).

##### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Antidepressiva dienen niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en jongeren tot 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandelijkheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met een placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

##### Paradoxaal angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

##### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door pathologische afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van SSRI's en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risico groep te zijn.

##### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt,

moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen (farmacotherapie), in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

#### Acathisie/psychomotorische rusteloosheid:

Het gebruik van SSRIs/SNRIs is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename rusteloosheid en noodzaak tot bewegen die vaak gepaard gaat met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De kans hierop is het grootst in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

#### Manie

Bij patiënten met een manisch-depressief ziektebeeld kan een verschuiving naar de manische fase plaatsvinden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt bij patiënten bij wie een manische fase intreedt.

#### Insulten

Insulten zijn een potentieel risico gezien bij antidepressiva. Het gebruik van citalopram moet worden gestaakt wanneer bij een patiënt insulten optreden. Citalopram moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig gevolgd worden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt als de frequentie van insulten toeneemt.

#### Ontwenningverschijnselen bij staken van de behandeling met SSRIs

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor bij het staken van de behandeling, vooral wanneer dat abrupt gebeurt (zie rubriek 4.8). In recidief preventie klinische studies werden onttrekkingsverschijnselen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram stakten versus 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, waaronder de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt.

Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen

zijn de meest frequent gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden meestal op in de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis overgeslagen hadden. Deze symptomen zijn meestal zelfbeperkend en verdwijnen binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen lang kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aanbevolen citalopram bij het stoppen van de behandeling geleidelijk over een periode van enkele weken of maanden af te bouwen, op geleide van de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningverschijnselen bij het stoppen met SSRI's" in rubriek 4.2).

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de bloedsuikerspiegel doen verhogen. De doseringen van insuline en/ of orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen dienen eventueel te worden aangepast.

#### ECT (electro-convulsie-therapie)

Er zijn weinig klinische gegevens bekend van gelijktijdig gebruik van citalopram en ECT, derhalve is voorzichtigheid geboden.

#### Bloeding

Er zijn rapporten van SSRI's waarin sprake is van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij aangrijpen op de functie van bloedplaatjes, alsmede bij gebruik van andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding kunnen verhogen en in geval van patiënten met bloedingen in de anamnese (zie rubriek 4.5). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

#### Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom tijdens SSRI's gebruik. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonie en hyperthermie, kan een aanwijzing zijn voor het ontwikkelen van dit syndroom. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

#### Serotonerge medicatie

Citalopram dient niet gelijktijdig te worden toegepast met andere geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals triptanen (waaronder sumatriptan en oxitriptan), opioïden (waaronder tramadol en buprenorfine) en tryptofaan, vanwege het risico op serotoninesyndroom.

#### Psychose

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan het aantal psychoses doen toenemen.

#### Sint-Janskruid

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en St. Janskruid preparaten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Verlenging van het QT-interval

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en

patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziektes (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

Verstoringen van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, verdient een ECG overweging voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met citalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ECG worden gemaakt.

#### Nauwe kamerhoekglaucoom

SSRIs, inclusief citalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, resulterend in verhoogde intraoculaire druk en nauwe kamerhoekglaucoom. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

#### Citalopram Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

#### Farmacodynamische interacties

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

#### Gecontra-indiceerde combinaties

##### *MAO-remmers*

Het gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmer) gebruikten, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers moclobemide en linezolid, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en begonnen met een MAO-remmer.

In sommige gevallen werden symptomen lijkende op serotoninesyndroom gezien. Symptomen van een interactie tussen citalopram en een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie.

#### Verlenging van het QT-interval

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect kan bij

gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (zoals fenotiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandelingen bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizal, mizolastine).

#### *Pimozide*

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename van de AUC en C<sub>max</sub> van pimozide, hoewel niet consequent in de gehele studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde toename van het QTc interval van ongeveer 10 msec. Gezien deze interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

#### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

##### *Selegiline (selectieve MAO-B remmer)*

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie waarbij gelijktijdig citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) (een selectieve MAO-B remmer) werd toegediend toonde geen klinisch relevante interactie. Het gelijktijdig gebruik van selegiline met citalopram (in doseringen boven 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

##### *Serotonerge geneesmiddelen*

###### Lithium en tryptofaan

Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met lithium. Echter, er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend.

Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. Zoals gebruikelijk dient de lithiumspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen, bijv. opioïden (waaronder tramadol en buprenorfine) en triptanen (waaronder sumatriptan en oxitriptan), kan leiden tot versterkte serotonine (5-HT) geassocieerde effecten.

Totdat verdere informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### *Bloedingen*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die effect hebben op de bloedplaatjesfunctie, zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine of andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines en tricyclische antidepressiva) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

##### *Geneesmiddelen die hypokaliëmie / hypomagnesiëmie induceren*

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

##### *Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen*

SSRI's kunnen de drempel voor toevallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die in staat zijn deze drempel te verlagen, zoals antidepressiva

(tricyclisch, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol.

#### *Sint-Janskruid*

Farmacodynamische interacties tussen SSRIs en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

#### *ECT (elektroconvulsieve therapie)*

Er zijn geen studies die de risico's en baten van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsieve therapie en citalopram vaststellen (zie rubriek 4.4).

#### *Alcohol*

Er zijn geen nadelige farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

### **Farmacokinetische interacties:**

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen, zoals CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP isoenzymen, betekent dat een significant interactie-effect door inhibitie van één CYP iso-enzym minder waarschijnlijk is, omdat inhibitie van het ene enzym mogelijk gecompenseerd wordt door het andere. Daarom heeft het gelijktijdig toedienen van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk een zeer lage waarschijnlijkheid voor het vóórkomen van farmacokinetische geneesmiddel interacties.

#### *Voedsel*

Er zijn geen meldingen van beïnvloeding van de absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram door voedsel.

#### *Invloed van andere geneesmiddelen op farmacokinetiek van citalopram*

Co-administratie met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interactie aan (zie ook hierboven).

#### *Cimetidine*

Een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer, veroorzaakte een matige stijging van de *steady-state*-waarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Mogelijk is een dosisaanpassingen nodig.

#### *Omeprazol en andere CYP2C19-remmers*

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol (een CYP2C19-remmer) 30 mg eenmaal daags leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram.

Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van citalopram met CYP2C19 remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine.



## Metoprolol

Voorzichtigheid is geboden indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een smalle therapeutische index hebben, bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CNS die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol, maar niet in een statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

### *Effect van citalopram op andere geneesmiddelen*

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een CYP2D6-substraat) toonde bij gezonde vrijwilligers een verdubbeling van de metoprolol concentraties, maar geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

In vergelijking met andere significante CYP-remmende SSRI's zijn citalopram en demethylcitalopram verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

### Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Dienovereenkomstig werden er geen of slechts geringe klinisch relevante veranderingen gezien wanneer citalopram werd gegeven in combinatie met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline en risperidon) en CYP3A4 (warfarin, carbamazepine en triazolam).

Geen farmacokinetische interactie werd waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat aangeeft dat citalopram P-glycoproteïne induceert noch remt).

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram of imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipramine dosis kan nodig zijn.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 uitkomsten van blootstellingen) duiden niet op malformatieve foeto/neonatale toxiciteit. Echter, citalopram dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, Citalopram hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanosis, apnoe, toevallen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid,

en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

#### Borstvoeding

Citalopram gaat over in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen, of alleen milde bijwerkingen zijn geobserveerd in zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind. Voorzichtigheid wordt geadviseerd.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Citalopram heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten derhalve worden gewaarschuwd en op de hoogte worden gebracht dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen gezien bij citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen veelal in hevigheid en frequentie af naarmate de behandeling vordert. De bijwerkingen zijn weergegeven per MedDRA orgaanklasse (SOC) op Preferred Term (PT) niveau.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: hyperhidrose, droge mond, insomnie, somnolentie, diarree, nausea en vermoeidheid.

De tabel toont het percentage van bijwerkingen die zijn geassocieerd met SSRI's en/of citalopram in  $\geq 1\%$  van de patiënten in dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies of in de postmarketing fase.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000, <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10.000, ≤1/1000)	<b>Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data)</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>					trombocytopenie
<b>Immuun- systeem aandoeningen</b>					overgevoeligheid, anafylactische reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>					antidiuretisch hormoon secretiedeficiëntie
<b>Voeding- en stofwisselings- stoornissen</b>		verminderde eetlust, gewichtsafname	toegenomen eetlust, gewichtstoename	hyponatriëmie	hypokaliëmie
<b>Psychische stoornissen</b>		agitatie, zenuwachtigheid, slaapstoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, anorexie, apathie, verwarde toestand, orgasmestoornis bij de vrouw	agressie, depersonalisatie, euforie, toegenomen libido, hallucinaties, manie		bruxisme, rusteloosheid, paniekaanvallen, suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag*
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	somnolen- tie, insomnia, hoofdpijn	tremor, duizeligheid, migraine, paresthesie, stoornis van aandacht	syncope	grand mal convulsies, dyskinesie, smaak- verstoringen	convulsies, serotonine syndroom, extrapyramidale aandoening, akathisia, bewegingsstoornis
<b>Oog- aandoeningen</b>	accommo- datie- stoornissen		mydriase		visusstoornissen
<b>Oor en evenwichts- Orgaan- aandoeningen</b>		tinnitus			
<b>Hart- aandoeningen</b>	palpitaties		bradycardie, tachycardie		electrocardiogram QT verlengd, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		hypotensie, hypertensie		hemorragie	orthostatische hypotensie

	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000, ≤1/1000)</b>	<b>Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data)</b>
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		rhinitis, sinusitis, geeuwen	hoesten		bloedneus
<b>Maagdarmstel- sel- aandoeningen</b>	misselijk- heid, droge mond	dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselafschei- ding, obstipatie, diarree			gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale bloeding)
<b>Lever- of gal- aandoeningen</b>			verhoogde leverenzym- waarden	hepatitis	abnormale leverfunctietesten
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	toegenomen transpiratie	pruritus	urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteits- reactie		ecchymose, angio-oedeem
<b>Aandoeningen van het skelet- spierstelsel, bindweefsel en botten</b>		myalgie, artralgie			
<b>Nier- en urine- aandoeningen</b>		urineretentie, mictiestoornissen, polyurie			
<b>Voortplantings- stelsel en borst- aandoeningen</b>		uitblijven van de ejaculatie, ejaculatiestoornis- sen, uitblijven van vrouwelijk orgasme, dysmenorrhoe, impotentie	vrouwen: menorragie		vrouwen: metrorragie Mannen: Priapisme, galactorroe, postpartumbloedin- g <sup>2</sup>
<b>Algemene aandoeningen</b>		asthenie, vermoeidheid, smaakstoornissen	malaise	serotonine- syndroom, pyrexie	

\* Er zijn gevallen van suicidale ideevorming en suïdaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

\* Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

### Botfracturen

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

### Verlenging van het QT-interval

In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief Torsade de Pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziekten (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

### 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](http://www.lareb.nl).

### Onthoudingsverschijnselen

behandeling met SSRI's/SNRI's leidt vaak tot ontweningsverschijnselen, vooral als het staken abrupt gebeurt. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (o.a. paresthesie en gevoelens van elektrische schokken), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen in het zicht zijn gemeld. Deze symptomen zijn meestal licht tot matig en verdwijnen meestal vanzelf; bij sommige personen kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang aanhouden. Het wordt daarom aanbevolen Citalopram Sandoz geleidelijk af te bouwen wanneer het middel niet langer nodig is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

## **4.9 Overdosering**

### Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale meldingen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

### Symptomen

De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij een overdosis van citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, QT-interval verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire aritmie.

### Behandeling

Er is geen antidotum. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Breng een luchtweg tot stand en houd deze open, zorg voor adequate zuurstoftoevoer en ademfunctie. Maagspoeling, osmotisch werkend laxerend middel (zoals natriumsulfaat) en het gebruik van geactiveerd kool dienen te worden overwogen. Het bewaken van het hartritme en andere vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische ondersteuning.

Controle van het ECG wordt geadviseerd in het geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het

QTinterval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, Selectieve serotonineheropnameremmers  
ATC code: N06A B04

Citalopram is een antidepressivum met een sterke- en selectief remmende werking op de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine).

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tolerantie ten aanzien van de remmende werking op de opname van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram.

De antidepressieve werking hangt vermoedelijk samen met de specifieke remming van de serotonine-opname in de hersenneuronen.

Citalopram heeft vrijwel geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram vertoont geen of slechts geringe affiniteit voor cholinerge, histaminerge en een verscheidenheid aan adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Citalopram is een bicyclisch isobenzofuraan-derivaat en is chemisch niet verwant aan tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva.

De voornaamste metabolieten van citalopram zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate. Voor zover bekend leveren de metabolieten geen bijdrage aan het therapeutisch effect.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen, was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 (90% CI van 5,9-9,1) msec bij een dosis van 20 mg/dag en van 16,7 (90% CI van 15,0-18,4) msec bij een dosis van 60 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Algemene kenmerken van de werkzame stof:

##### *Absorptie:*

Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld na ongeveer 4 (1-7) uur bereikt. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname. De orale biologische beschikbaarheid is ca. 80 %.

##### *Distributie:*

Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 12-17 l/kg. De plasma-eiwitbinding van citalopram en haar metabolieten bedraagt minder dan 80%.

##### *Biotransformatie:*

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeamioneerde propionzuur-derivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate.

Het belangrijkste metaboliserende enzym is CYP2C19. Een kleine bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

#### *Eliminatie:*

De plasma-halfwaardetijd is ongeveer 1½ dag. De plasmaklaring na systemische toediening is ongeveer 0,3-0,4 l/min en de plasmaklaring na orale toediening is ongeveer 0,4 l/min.

Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%), maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren uitgescheiden. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12-23 % onveranderd in de urine uitgescheiden. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min en de renale klaring is 0,05-0,08 l/min. Steady-state concentraties worden na 1-2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l. Er is geen eenduidige relatie aangetoond tussen de citalopram-plasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

#### Kenmerken bij patiënten:

Langere plasma-halfwaardetijden en een geringere klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn gevonden bij oudere patiënten.

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo groot en de steady-state plasmaconcentratie ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Het ontbreekt aan voldoende informatie over de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op conventionele farmacologische studies naar de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Tijdens rattenstudies trad bij herhaaldelijke toediening van een toxische dosering fosfolipidose in verschillende organen op. Dit reversibele effect is ook bekend van een aantal lipofiele aminen en staat niet in verband met enige morfologische of functionele effecten. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Studies naar embryotoxiciteit vertoonden afwijkingen van het skelet bij doseringen die toxisch waren voor de moeder. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of, kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijne cellulose  
Glycerol 85%  
Magnesiumstearaat  
Maiszetmeel  
Lactose monohydraat  
Copovidon

Natriumzetmeelglycolaat (Type A).

Filmomhulling:

Macrogol 6000

Hypromellose

Talk

Titaniumdioxide (E 171).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

## 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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVDC/PVC/aluminium blisterverpakkingen of in HDPE tabletten-container in een kartonnen doos geplaatst.

### *20 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

Bliester: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten

Tabletten-container: 250 filmomhulde tabletten

### *30 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

Bliester: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten

### *40 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

Bliester: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten

Tabletten-container: 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakgroottes worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere



Nederland

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

RVG 26734  
RVG 26735  
RVG 26736

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2002  
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 21 januari 2024