

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Sandoz 10, filmomhulde tabletten 10 mg  
Citalopram Sandoz 20, filmomhulde tabletten 20 mg  
Citalopram Sandoz 40, filmomhulde tabletten 40 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Citalopram Sandoz 10, filmomhulde tabletten 10 mg:  
1 filmomhulde tablet bevat 12,495 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

Citalopram Sandoz 20, filmomhulde tabletten 20 mg:  
1 filmomhulde tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

Citalopram Sandoz 40, filmomhulde tabletten 40 mg:  
1 filmomhulde tablet bevat 49,98 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Citalopram Sandoz 10, filmomhulde tabletten 10 mg:  
ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

Citalopram Sandoz 20, filmomhulde tabletten 20 mg:  
ronde, witte tabletten met breukstreep en een diameter van 8 mm.  
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

Citalopram Sandoz 40, filmomhulde tabletten 40 mg:  
ronde, witte tabletten met breukstreep en een diameter van 10 mm.  
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van depressieve stoornis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Een antidepressief effect kan pas ten minste 2 weken na het begin van de behandeling worden verwacht. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt 4-6 maanden symptoomvrij 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.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Citalopram Sandoz dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie ook rubriek 4.4).

Volwassenen:

De aanbevolen startdosering is 20 mg per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. De maximale dosering is 60 mg per dag.

Oudere patiënten (> 65 jaar):

Voor oudere patiënten dient de dosering tot de helft van de aanbevolen dosering te worden verlaagd, namelijk 10-20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd. De aanbevolen maximale dosering voor ouderen is 40 mg/dag.

Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie wordt een startdosering van 10 mg per dag gedurende de eerste twee weken aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden tot 30 mg per dag. Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie worden voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Slechte metabolisateurs van CYP2C19:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze CYP2C19 slecht metaboliseren, wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste twee weken. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosis daarna verhoogd worden tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

Ontwenningsverschijnselen bij het stoppen met Citalopram Sandoz:

Abrupt staken van de behandeling moet vermeden worden. Wanneer de behandeling met Citalopram Sandoz gestopt wordt, moet de dosis geleidelijk over een periode van ten minste een tot twee weken verlaagd worden om het risico op ontwenningsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als bij het staken van de behandeling onverdraaglijke symptomen optreden na een dosisverlaging, 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 citalopram of voor één van de hulpstoffen.
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen, waaronder ook selegiline in dagelijkse doses hoger dan 10 mg/dag.  
Citalopram mag niet gegeven worden gedurende veertien dagen na staken van een irreversibele MAO-remmer. In geval van staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer kan de behandeling met citalopram pas worden geïnitieerd na de in

de IB-tekst genoemde periode voor deze reversibele MAO-remmer. Na het staken van de behandeling met citalopram dient tenminste 7 dagen gewacht te worden voordat een behandeling met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.5).

- Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie ook rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

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

##### **Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar**

Citalopram dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met een placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch 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.

##### *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, 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 SSRI's/SNRI's kan gepaard gaan met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of uitputtende rusteloosheid en noodzaak tot bewegen, vaak met onvermogen stil te zitten of 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.

##### *Diabetes:*

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

### ***Epileptische aanvallen***

Epileptische aanvallen zijn een potentieel gevaar bij antidepressiva. Indien bij de patiënt epileptische aanvallen optreden, moet de behandeling met citalopram worden gestaakt. Behandeling met citalopram dient te worden vermeden bij patiënten met een instabiele vorm van epilepsie en er dient nauwlettend toezicht te worden gehouden op patiënten bij wie de epilepsie onder controle is. De behandeling met citalopram dient te worden gestaakt als er sprake is van een toename in de frequentie van aanvallen.

### ***Elektroconvulsietherapie (ECT)***

Er is weinig klinische ervaring met gelijktijdig gebruik van citalopram en elektroconvulsietherapie (ECT), daarom is voorzichtigheid geboden.

### ***Manie***

Citalopram dient voorzichtig te worden gebruikt door patiënten met een manie/hypomanie in de anamnese. Gebruik van citalopram dient te worden gestaakt als de patiënt een manische fase ingaat.

### ***Bloedingen***

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

### ***Serotoninesyndroom***

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoklonie en hyperthermie, kan een aanwijzing zijn voor het ontwikkelen van dit syndroom. De behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

### ***Serotonerge geneesmiddelen***

Citalopram mag niet gebruikt worden samen met geneesmiddelen met een serotonerge werking zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

### ***Psychose***

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan de psychotische symptomen doen toenemen.

### ***Hyponatriëmie***

Hyponatriëmie en het syndroom van onjuiste afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH, inappropriate anti-diuretic hormone secretion) zijn zelden gemeld, voornamelijk bij ouderen, en zijn meestal reversibel na het staken van de behandeling.

### ***Nierinsufficiëntie***

Het gebruik van citalopram bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) wordt niet aanbevolen omdat er geen gegevens bekend zijn over het gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

#### ***Leverinsufficiëntie***

In geval van leverinsufficiëntie wordt een dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2); daarnaast dient de leverfunctie te worden gecontroleerd.

#### ***St. Janskruid (Hypericum perforatum)***

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

#### ***Dosistitratie***

In het begin van de behandeling kan er slaperigheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan nuttig zijn.

#### ***QTc-verlenging***

Verhoogde spiegels van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kunnen theoretisch een verlenging van het QTc-interval veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen, patiënten met een vermoedelijk congenitaal syndroom van lang QT-interval of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. Ecg-bewaking bij 2500 patiënten in klinische onderzoeken, waaronder 277 patiënten met bestaande hartaandoeningen, liet geen klinisch significante veranderingen zien. Toch kan ecg-bewaking aan te bevelen zijn in geval van overdosering of veranderd metabolisme met toegenomen maximale spiegels, bijv. leverinsufficiëntie.

#### ***Ontwenningsverschijnselen bij staken van de behandeling***

Ontwenningsverschijnselen komen vaak voor bij het staken van de behandeling, vooral wanneer dat abrupt gebeurt (zie rubriek 4.8).

Het risico op ontwenningsverschijnselen hangt af 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. slaperigheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn 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 verdwijnen gewoonlijk spontaan binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen lang kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aangeraden 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 "Ontwenningsverschijnselen bij het stoppen met Citalopram Sandoz" in rubriek 4.2).

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

### **Farmacodynamische interacties**

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 kregen in combinatie met een MAO-remmer, waaronder de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer moclobemide, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en gestart zijn met een MAO-remmer.

Sommige gevallen vertoonden verschijnselen die op het serotoninesyndroom leken. Symptomen van een interactie van de werkzame stof met een MAO-remmer zijn o.a.: hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van vitale functies, veranderingen in de geestesgesteldheid waaronder verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie die kan uitlopen naar delirium en coma (zie rubriek 4.3).

De serotonerge werking van sumatriptan kan worden versterkt door SSRI's. 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).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van trombocyten beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), 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).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken, omdat die net als Citalopram Sandoz het QT-interval verlengen. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis pimozide 2 mg aan gezonde vrijwilligers die 11 dagen werden behandeld met 40 mg/dag citalopram, veroorzaakte slechts een kleine verhoging van de AUC en C<sub>max</sub> van pimozide van ongeveer 10%, wat niet statistisch significant was. Ondanks de kleine verhoging van de plasmaspiegels van pimozide was het QT<sub>c</sub>-interval meer verlengd na gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms) dan na toediening van een enkelvoudige dosis van alleen pimozide (gemiddeld 2 ms). Omdat deze interactie al gezien werd na toediening van een enkelvoudige dosis pimozide, is gelijktijdige behandeling met citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

SSRI's kunnen de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen (bijv. antidepressiva (tricyclische, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

De ervaringen met citalopram hebben geen klinisch relevante interacties met neuroleptica aangetoond. De kans op een farmacodynamische interactie, net als bij andere SSRI's, kan echter niet worden uitgesloten.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.4).

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

#### **Farmacokinetische interacties**

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) remt het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer escitalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym gemetaboliseerd worden en die een smalle therapeutische index hebben, bijv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer dit gebruikt wordt bij hartfalen), of bepaalde geneesmiddelen die op het CZS inwerken en die voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline, of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn. Gelijktijdig gebruik met metoprolol gaf een tweevoudige verhoging van de plasmaspiegels van metoprolol.

Het metabolisme van escitalopram wordt voornamelijk gemedieerd door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen ook aan het metabolisme bijdragen, maar in geringere mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt deels door CYP2D6 gekatalyseerd te worden.

Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte verhoging van de gemiddelde steady-state citalopramspiegels. Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen bij het gebruik van citalopram in hoge dosering in combinatie met hoge doseringen cimetidine.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met eenmaal daags 30 mg omeprazol (een remmer van CYP2C19) resulteerde in een matige (ongeveer 50%) verhoging van de plasmaconcentratie van escitalopram.

Daarom is voorzichtigheid geboden als escitalopram gelijktijdig gebruikt wordt met remmers van CYP2C19 (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Dosisverlaging van escitalopram kan nodig zijn, gebaseerd op de controle op bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling.

In een farmacokinetisch onderzoek is geen effect aangetoond op de spiegels van citalopram of imipramine, hoewel de spiegel van desipramine, de voornaamste metaboliet van imipramine, verhoogd was. Toen desipramine gecombineerd werd met citalopram, werd een verhoging van de plasmaconcentratie van desipramine gezien. De dosis desipramine moet mogelijk verlaagd worden.

Citalopram vertoont geen farmacokinetische interactie met lithium. Er zijn echter meldingen van toegenomen serotonerge effecten wanneer SSRI's werden toegediend in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

Er is geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine, digoxine of carbamazepine en de metaboliet carbamazepine-epoxide.

De absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram worden, voor zover bekend, niet beïnvloed door voedsel.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van citalopram bij zwangere vrouwen. Rattenstudies vertoonden teratogene effecten bij hoge doseringen die toxisch waren voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als dat duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

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 neonat (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.

Gevallen van ontweningsverschijnselen bij het pasgeboren kind zijn beschreven na het gebruik van SSRI's aan het eind van de zwangerschap. Neonaten moeten bewaakt worden als de moeder het gebruik van citalopram heeft voortgezet in de laatste stadia van de zwangerschap. Abrupt staken tijdens de zwangerschap moet vermeden worden.

De volgende symptomen kunnen optreden bij de pasgeborene als de moeder in de laatste stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: respiratoire distress, cyanose, apneu, epileptische aanvallen, instabiele temperatuur, problemen met voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, beverigheid, prikkelbaarheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeite met slapen. Deze symptomen kunnen worden veroorzaakt door de serotonerge effecten of door ontweningsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties meteen of kort (<24 uur) na de geboorte.

##### Borstvoeding

Citalopram wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De voordelen van borstvoeding moeten zwaarder wegen dan de mogelijke negatieve effecten voor het kind.

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

Citalopram heeft kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten hiervan op de hoogte worden gebracht en worden gewaarschuwd dat hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen verminderd kan zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen die bij citalopram zijn waargenomen, zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Zij zijn het duidelijkst tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens behandeling in klinische studies:

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).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in afnemende mate van ernst.

### **Bloed en lymfestelselaandoeningen**

#### *Zelden*

Bloedingen (bijv. gynaecologische bloedingen, maagdarmbloedingen, ecchymose en andere vormen van bloedingen in de huid of slijmvliezen)

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

#### *Vaak*

Gewichtsaf- of toename.

### **Psychische stoornissen**

#### *Zeer vaak*

Slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, nervositeit

#### *Vaak*

Slaapstoornissen, concentratiestoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, toegenomen eetlust, anorexie, apathie, verwarring

#### *Soms*

Euforie, toegenomen libido

#### *Zelden*

Psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4)

#### *Zeer zelden*

Hallucinaties, manie, depersonalisatie, paniekaanvallen (deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door de onderliggende depressie)

#### *Niet bekend*

Suïcidaal gedrag/zelfmoordgedachten\*

### **Zenuwstelselaandoeningen**

#### *Zeer vaak*

Hoofdpijn, tremor, duizeligheid

#### *Vaak*

Migraine, paresthesie

#### *Soms*

Extrapiramidale stoornissen, convulsies

### **Oogaandoeningen**

#### *Zeer vaak*

Abnormale accommodatie

#### *Vaak*

Zichtstoornissen

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

#### *Soms*

Tinnitus

### **Hartaandoeningen**

#### *Zeer vaak*

Palpataties  
*Vaak*  
Tachycardie  
*Soms*  
Bradycardie  
*Zeer zelden*  
Supraventriculaire en ventriculaire aritmie.

#### **Bloedvataandoeningen**

*Vaak*  
Orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Vaak*  
Rinitis, sinusitis  
*Soms*  
Hoesten

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Zeer vaak*  
Misselijkheid, droge mond, obstipatie, diarree  
*Vaak*  
Dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselafscheiding

#### **Lever- en galaandoeningen**

*Soms*  
Verhoogde leverenzymwaarden

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

*Vaak*  
Mictiestoornissen, polyurie  
*Zelden*  
Hyponatriëmie en SIADH zijn zelden gemeld, voornamelijk bij ouderen (zie rubriek 4.4)

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

*Vaak*  
Ejaculatiestoornissen, anorgasmie bij de vrouw, dysmenorroe, impotentie  
*Zeer zelden*  
Galactorroe

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer vaak*  
Toegenomen transpiratie  
*Vaak*  
Rash, pruritus  
*Soms*  
Fotosensibiliteit  
*Zeer zelden*  
Angio-oedeem

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

*Soms*

Myalgie  
*Zeer zelden*  
Artralgie  
*Niet bekend*

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.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zeer vaak*  
Asthenie  
*Vaak*  
Vermoeidheid, gapen, afwijkingen in de smaak

*Soms*  
Allergische reacties, syncope, malaise

*Zelden*  
Serotoninesyndroom is gemeld bij patiënten die SSRI's gebruiken

*Zeer zelden*  
Anafylactische reacties

\*Gevalen van suïcidaal gedrag/zelfmoordgedachten zijn gemeld tijdens of kort na behandeling met citalopram (zie rubriek 4.4).

#### **Ontwenningverschijnselen bij stoppen van de behandeling**

Het staken van een behandeling met SSRI's/SNRI's leidt vaak tot ontwenningverschijnselen, 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, palpitaties, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en 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**

### **Symptomen**

Slaperigheid, coma, stupor, insulten, veranderingen in het ecg (bijv. verlengd QT-interval), atriale en ventriculaire aritmie, misselijkheid, braken, zweten, cyanose, hyperventilatie. Verschijnselen van het serotoninesyndroom kunnen optreden, vooral wanneer andere stoffen tegelijk zijn ingenomen.

### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Toediening van geactiveerde kool, een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen dienen te worden overwogen. Bij verminderd bewustzijn dient te worden geïntubeerd. Ecg en vitale functies dienen bewaakt te worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

### **Farmacotherapeutische categorie**

Antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers  
ATC-code: N06A B04

### **Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten**

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

Het antidepressieve effect hangt vermoedelijk samen met de specifieke remming van de serotonineopname 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 ook selectieve serotonineopnameremmers, zij het in mindere mate. Voor zover bekend leveren de metabolieten geen bijdrage aan het totale antidepressieve effect.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Algemene kenmerken van de werkzame stof**

#### Absorptie

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

#### Distributie

Het schijnbare 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 gedeamineerde propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonineopnameremmers, zij het in mindere mate dan de moederstof.

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

#### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1,5 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%) uitgescheiden, maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren. 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 duidelijke relatie aangetoond tussen de plasmaspiegel van citalopram enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

### **Kenmerken bij patiënten**

#### *Ouderen (≥65 jaar)*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state concentratie bij een bepaalde dosis ongeveer tweemaal zo hoog als bij patiënten met een normale leverfunctie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie zijn een langere halfwaardetijd en een kleine toename van de blootstelling aan citalopram gevonden. Citalopram wordt trager uitgescheiden, zonder dat dit een significant effect heeft op de farmacokinetiek van citalopram.

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

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico bij mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoek bij ratten trad bij herhaalde toediening fosfolipidose in verschillende organen op. Dit effect was reversibel na staking van de toediening. Accumulatie van fosfolipiden is in langetermijnonderzoek bij dieren gezien met vele kation-amfotiele middelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten toonde afwijkingen van het skelet bij de nakomelingen, maar geen toegenomen frequentie van misvormingen. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of kunnen het gevolg zijn van toxiciteit bij de moeder. Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

mannitol  
microkristallijne cellulose  
colloïdaal siliciumanhydraat  
magnesiumstearaat.

#### Filmomhulling:

hypromellose

macrogol 6000  
titaandioxide (E171).

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**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**

Citalopram Sandoz 10, 20 en 40, filmomhulde tabletten 10 mg, 20 mg en 40 mg, verpakt in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen, zijn verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten per doosje, 100x1 eenheidsdosisblisterverpakkingen of in een HDPE tablettencontainer met verzegelde LDPE dop à 250, 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
Almere  
Nederland

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

RVG 25141  
RVG 25142  
RVG 25143

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

Datum van eerste verlening: 06 september 2001  
Datum van hernieuwing: 20 december 2006

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 3, 4.4, 4.6 en 4.8: 6 december 2010