

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Citalopram ratiopharm 10 mg, filmomhulde tabletten.

Citalopram ratiopharm 20 mg, filmomhulde tabletten.

Citalopram ratiopharm 40 mg, filmomhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Citalopram ratiopharm 10 mg, filmomhulde tabletten:

elke tablet bevat 12,495 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

Citalopram ratiopharm 20 mg, filmomhulde tabletten:

elke tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

Citalopram ratiopharm 40 mg, filmomhulde tabletten:

elke 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 ratiopharm 10 mg:

ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

Citalopram ratiopharm 20 mg:

ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 8 mm.

Citalopram ratiopharm 40 mg:

ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 10 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ter behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### 1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

16 PAGINA'S

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

Een anti-depressief effect kan pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 - 6 maanden volledig symptoomvrij is.

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

Citalopram ratiopharm dient niet gebruikt te worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie 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 per dag.

#### Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig wanneer de patiënt een lichte tot matige nierfunctiestoornis heeft. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis is de aanbevolen startdosering 10 mg per dag voor de eerste twee weken. Afhankelijk van de individuele reactie van de patiënt, kan de dosering verhoogd worden naar 30 mg per dag. Voorzichtigheid en extra nauwkeurige dosistitratie wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### Vertraagd metabolisme door CYP2C19

Voor bekende vertraagde CYP2C19 metaboliseerders wordt een startdosering van 10 mg per dag voor twee weken als behandeling aanbevolen. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosering daarna worden verhoogd naar 20 mg (zie rubriek 5.2).

#### Ontwenningverschijnselen na het staken van de behandeling

Het abrupt staken van de behandeling dient te worden vermeden. Wanneer de behandeling met citalopram stopgezet wordt dient de dosering geleidelijk afgebouwd te worden over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico van ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Wanneer onverdraagbare verschijnselen optreden als gevolg van een dosisvermindering of als

gevolg van het staken van de behandeling, dient men te overwegen om de eerder voorgeschreven dosering te hervatten. Nadien kan de arts het verlagen van de dosering voortzetten, maar op een geleidelijker tempo.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor citalopram of één van de hulpstoffen.
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) waaronder ook selegiline boven 10 mg/dag krijgen. Behandeling met citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer worden geïnitieerd. In geval van staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer kan de behandeling met citalopram worden geïnitieerd na de in de samenvatting van de productkenmerken genoemde periode voor deze reversibele MAO-remmer. 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 linezolid tenzij er mogelijkheden zijn voor nauwlettende observatie en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie ook rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Citalopram ratiopharm 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 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 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 hoogrisico 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 citalopram is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een onaangenaam gevoel van rusteloosheid en de behoefte te bewegen, vaak vergezeld door het onvermogen om stil te kunnen zitten of staan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI (selectieve serotonine heropname remmer) de glykemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale hypoglykemische middelen dienen mogelijk aangepast te worden.

#### Epileptische aanvallen

Er is een potentieel risico op epileptische aanvallen met antidepressiva. De behandeling met Citalopram ratiopharm dient gestaakt te worden bij iedere patiënt met epileptische aanvallen. Het gebruik in patiënten met onstabiele epilepsie dient te worden vermeden en patiënten met een gecontroleerde vorm van epilepsie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Behandeling met Citalopram ratiopharm dient te worden beëindigd wanneer zich een toename van de frequentie aan epileptische aanvallen voordoet.

#### Elektroconvulsietherapie (ECT)

Er is weinig klinische ervaring met gelijktijdige behandeling van citalopram en elektroconvulsietherapie. Daarom is voorzichtheid geboden.

#### Manie

Citalopram dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Het gebruik van citalopram dient te worden gestaakt bij iedere patiënt, die in een manische fase geraakt.

#### Bloeding

Er zijn meldingen van verlengde stollingstijden en/of abnormale bloedingen zoals ecchymoses, gynaecologische bloedingen, gastrointestinale bloedingen en andere huid- en slijmvliesbloedingen met SSRI's (zie rubriek 4.8).

Men dient voorzichtig te zijn met patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden of andere werkzame stoffen bevatten die het risico op bloedingen kunnen verhogen, alsmede bij patiënten met een verleden van stollingstoornissen (zie rubriek 4.5).

#### Serotonine-syndroom

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 geneesmiddelen

Citalopram dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met andere geneesmiddelen met serotonerge effecten, zoals sumatriptan en andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

#### Psychoses

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

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie en het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH) zijn zelden gemeld, hoofdzakelijk bij ouderen en zijn in het algemeen omkeerbaar na het stoppen van de behandeling.

#### Verminderde nierwerking

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

#### Verminderde leverwerking

In geval van verminderde leverfunctie wordt een gereduceerde dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2) en dient de leverfunctie nauwkeurig te worden gecontroleerd.

#### Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en Sint Janskruid preparaten 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 belangrijk metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kunnen in theorie het QTc interval verlengen, bij hiervoor gevoelige individuen en bij patiënten met een vermoedelijk aangeboren lang QT-syndroom of patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. Tijdens klinische studies waar er bij 2500 patiënten toezicht werd gehouden op het ECG, waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese, zijn geen klinisch significante veranderingen geconstateerd. Desondanks kan ECG controle worden geadviseerd in geval van overdosering of bij situaties van veranderd metabolisme met verhoogde piek-spiegels, bijvoorbeeld bij leverstoornissen.

#### Ontwenningsverschijnselen bij stoppen

Ontwenningsverschijnselen bij staken van de behandeling komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). De kans op ontwenningsverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie en electroschok sensaties), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), nervositeit of angst, misselijkheid en/of braken, beven, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen zijn gerapporteerd. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om citalopram geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoefte van de patiënt (zie 'Ontwenningsverschijnselen na het staken van de behandeling', rubriek 4.2).

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

### *Farmacodynamische interacties*

#### MAO-remmers

- Simultaan gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder ook het serotonine-syndroom (zie rubriek 4.3).
- gevallen van ernstige en soms fatale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een MAO-remmer gebruikten, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolid en moclobemide en bij patiënten die recent gestopt zijn met het gebruik van een SSRI en zijn gestart met het gebruik van een MAO-remmer.
- enkele gevallen vertonen kenmerken die lijken op het serotone-syndroom. Symptomen van interactie tussen een actieve stof en een MAO-remmer zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome stoornissen mogelijk gepaard gaand met snelle veranderingen in de vitale functies, mentale veranderingen zoals verwarring, prikkelbaarheid en extreme opgewondenheid, die over gaat in delirium en coma (zie rubriek 4.3).

#### Pimozide

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide bij gezonde vrijwilligers, welke werden behandeld met citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte alleen een kleine verhoging in de AUC en  $C_{max}$  van pimozide van ongeveer 10%, wat niet statistisch significant is. Ondanks de kleine verhoging van de plasma spiegels van pimozide, was het QT-interval meer verlengd na gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms) in vergelijking met toediening van een enkelvoudige dosis met alleen pimozide (gemiddeld 2 ms). Omdat de interactie al werd waargenomen na gebruik van een enkelvoudige dosis van pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

#### 5-HT-agonisten

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, ontraden (zie rubriek 4.4).

#### Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die effect hebben op de functie van trombocyten, zoals 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).

#### Geneesmiddelen die QT-verlenging of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere QT-interval verlengende medicijnen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen wanneer deze, net als citalopram, ook het QT-interval verlengen.

#### Geneesmiddelen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen

SSRI's kunnen de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de epileptische prikeldrempel kunnen verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva [TCA's, SSRI's], neuroleptica [fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquine, bupropion en tramadol).

#### Neuroleptica

Ervaringen met gebruik van citalopram hebben niet gewezen op enige klinisch relevante interacties met neuroleptica. De kans op een farmacodynamische interactie kan, zoals ook bij andere SSRI's, echter niet worden uitgesloten.

#### Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (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*

#### Cytochroom P450-iso-enzymen

- Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer citalopram wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die vooral door dit enzym gemetaboliseerd worden en die een smalle therapeutische breedte hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige op het Centraal Zenuwstelsel (CZS) inwerkende medicijnen die vooral gemetaboliseerd worden door CYP2D6, waaronder antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het aanpassen van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van metoprolol leidde tot een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol.
- het metabolisme van escitalopram vindt vooral plaats via CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen aan het metabolisme, zij het in mindere mate. Het metabolisme van de voornaamste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt deels te worden gekatalyseerd door CYP2D6.
- Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte verhoging van de gemiddelde steady-state citalopramspiegels. Voorzichtigheid wordt daarom geadviseerd bij het gebruik van citalopram in hoge dosering, in combinatie met hoge doseringen cimetidine.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met éénmaal daags 30 mg omeprazol (een CYP2C19 remmer) leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels. Dientengevolge dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19 remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik.

### Desipramine, imipramine

Er is geen effect op de citalopram of imipramine spiegels aangetoond in een farmacokinetische studie, hoewel de spiegel van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was verhoogd. Een combinatie van desipramine en citalopram vertoonde een verhoogde plasmaconcentratie van desipramine. Een lagere dosering van desipramine kan nodig zijn.

### Lithium, tryptofaan

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 is geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

### Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

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

#### Voedsel

De absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram worden niet beïnvloed door voedsel.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### Gebruik bij zwangerschap

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van citalopram tijdens de zwangerschap. Rattenstudies vertoonden teratogene effecten bij hoge doseringen die toxisch bleken voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de noodzaak ervan evident is bevonden. Gevallen van ontweningsverschijnselen bij het pasgeboren kind zijn gemeld na het gebruik van SSRI aan het einde van de zwangerschap.

Neonaten moeten worden geobserveerd indien het gebruik van citalopram wordt voortgezet gedurende de latere stadia van de zwangerschap. Abrupt stoppen tijdens de zwangerschap moet worden vermeden. De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik door de moeder van SSRI's/SNRI's tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, epileptische aanvallen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, woelen, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de serotonerge effecten of ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, met name in de late zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan vergroten. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algehele populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

#### Lactatie

Citalopram wordt in kleine hoeveelheden via de moedermelk uitgescheiden.

De voordelen van borstvoeding zouden zwaarder moeten wegen dan de mogelijke bijwerkingen voor het kind.

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

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

De bijwerkingen van citalopram zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Zij treden het meest op tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Optredende bijwerkingen tijdens behandeling zijn gemeld in klinische studies.

De volgende bijwerkingen zijn als gemeld met de volgende gedefinieerde frequenties:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000, \leq 1/1000$ )
- zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ )
- niet bekend kan niet worden geschat op basis van beschikbare data.

Binnen elke frequentie groepering zijn de bijwerkingen gerangschikt naar aflopende ernst.

### Bloed-en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische- en gastro-intestinale bloedingen, ecchymose en andere vormen van huidbloedingen of slijmvliesbloedingen)

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: gewichtsafname, gewichtstoename

### Psychische stoornissen

Zeer vaak: somnolentie, slapeloosheid, agitatie, nervositeit

Vaak: slaapstoornissen, concentratiestoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, toegenomen eetlust, anorexie, apathie, verwardheid

Soms: euforie, toegenomen libido

Zelden: psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: hallucinaties, manie, depersonalisatie, paniekaanvallen (deze symptomen kunnen ook het gevolg zijn van de onderliggende ziekte)

Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4)

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, tremor, duizeligheid

Vaak: migraine, paresthesieën

Soms: extrapiramidale verschijnselen, convulsies

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
16 PAGINA'S

Oogaandoeningen

Zeer vaak: accommodatiestoornissen  
Vaak: visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen

Zeer vaak: palpities  
Vaak: tachycardie  
Soms: bradycardie  
Zeer zelden: supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: rhinitis, 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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: toegenomen transpiratie  
Vaak: uitslag, pruritus  
Soms: fotosensiviteit  
Zeer zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myalgie  
Zeer zelden: arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: mictiestoornissen, polyurie  
Zelden: hyponatriëmie en het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), hoofdzakelijk bij ouderen (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN  
16 PAGINA'S

Vaak: ejaculatiestoornissen, uitblijven van vrouwelijk orgasme,  
dysmenorroe, impotentie  
Zeer zelden: galactorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie  
Vaak: vermoeidheid, gapen, afwijkingen in smaakbeleving  
Soms: allergische reacties, syncope, malaise  
Zelden: serotonine-syndroom is gemeld bij patiënten die SSRI's gebruiken  
Zeer zelden: anafylactische reacties

Klasse-effecten:

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.

Ontwenningverschijnselen gezien bij staken van de behandeling

De beëindiging van behandeling met citalopram (vooral wanneer abrupt wordt gestopt), leidt meestal tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie en de sensatie van elektrische schokken), slaapstoornissen (inclusief insomnie en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn gemeld. In het algemeen zijn deze ontwenningverschijnselen mild tot matig en zelf limiterend; echter in sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met citalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

## 4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, coma, stupor, epileptische aanvallen, ECG veranderingen (bijvoorbeeld verlengd QT-interval), atriale en ventriculaire aritmieën, misselijkheid, braken, transpiratie, cyanose, hyperventilatie. Kenmerken van serotonine-syndroom kunnen optreden, vooral wanneer een combinatie met andere middelen is ingenomen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Geactiveerde kool, een osmotisch werkend laxeermiddel (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen dienen te worden overwogen. Bij verminderd bewustzijn dient de patiënt te worden geïntubeerd. ECG en vitale functies dienen te worden gecontroleerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers

ATC code: N06AB04.

### **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.

## 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 biologische beschikbaarheid is circa 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 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 voornaamste metaboliserende enzym is CYP2C19. Enige bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

#### *Eliminatie*

De plasma-halfwaardetijd 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.

### 1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 16 PAGINA'S

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 :

##### Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

##### Verminderde leverfunctie

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

##### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie is een langere halfwaardetijd en een kleine toename in de blootstelling aan citalopram gevonden. Citalopram wordt langzamer geëlimineerd zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram.

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

Preklinisch onderzoek leverde geen speciaal veiligheidsrisico op voor de mens, gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Tijdens rattenstudies trad bij herhaaldelijke toediening van een dosering fosfolipidose in verschillende organen op. Dit effect bleek reversibel bij stoppen. Opeenstapeling van fosfolipiden is waargenomen in lange termijn dierstudies met veel kation-amfifiele geneesmiddelen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk. Studies naar de reproductietoxiciteit bij ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij de nakomelingen, maar geen verhoogde frequentie van misvormingen. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacologische activiteit of kunnen het gevolg zijn van toxiciteit overgedragen via de moeder. Peri- en postnataal onderzoek wees verminderde overlevingskansen voor de nakomelingen gedurende de lactatieperiode uit. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### Tabletkern:

Mannitol  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal silicium, watervrij  
Magnesiumstearaat

### Coating

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Citalopram ratiopharm 10 mg, 20 mg en 40 mg, filmomhulde tabletten 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 (EAV) strips, in een HDPE tablettencontainer met LDPE dop à 250, 500 tabletten of in een HDPE tablettencontainer met PP dop à 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzonderheden.

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

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

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

RVG 25150 (Citalopram ratiopharm 10 mg)

RVG 25151 (Citalopram ratiopharm 20 mg)

RVG 25152 (Citalopram ratiopharm 40 mg)

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

Goedkeuringsdatum: 31 augustus 2001

Vernieuwingsdatum: 31 augustus 2006

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft: 6.5; 10 juni 2011