

## **Samenvatting van de kenmerken van het product.**

### **1. Naam van het geneesmiddel**

Citalopram beta 20, filmomhulde tabletten 20 mg  
Citalopram beta 30, filmomhulde tabletten 30 mg  
Citalopram beta 40, filmomhulde tabletten 40 mg  
Citalopram beta 60, filmomhulde tabletten 60 mg.

### **2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

1 filmomhulde tablet bevat 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg citalopram (als citalopramhydrobromide) .

*Hulpstoffen:* 23 mg / 34,5 mg / 46 mg / 69 mg lactose monohydraat per filmomhulde tablet

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3. Farmaceutische vorm**

Filmomhulde tabletten.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

*Citalopram beta 20 filmomhulde tabletten*

Witte, oblong, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C20.

*Citalopram beta 30 filmomhulde tabletten*

Witte, oblong, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C30.

*Citalopram beta 40 filmomhulde tabletten*

Witte, oblong, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C40.

*Citalopram beta 60 filmomhulde tabletten*

Witte, oblong, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C60.

### **4. Klinische gegevens**

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram moet 1x daags oraal worden toegediend, in de ochtend of in de avond, en kan zowel tijdens, als onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen, maar moet wel met vloeistof worden ingenomen.

Na aanvang van de behandeling kan een antidepressief effect pas na ten minste 2 weken behandeling worden verwacht.

De behandeling moet worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is. Citalopram moet langzaam afgebouwd worden, het wordt geadviseerd de dosering uit te sluiten gedurende 1-2 weken.

*Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

Citalopram beta dient niet gebruikt te worden bij 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 maximaal aanbevolen dosering bij ouderen is 40 mg/dag.

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie hoeven geen speciale voorzorgen getroffen te worden met betrekking tot de dosering. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie wordt gedurende de eerste 2 weken van de behandeling een aanvangsdosis van 10 mg/dag aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 30 mg/dag. Voorzichtigheid en extra controle van de juiste dosering wordt aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met een slechte stofwisseling met betrekking tot CYP2C19*

Bij patiënten van wie bekend is dat zij een slechte stofwisseling met betrekking tot CYP2C19 hebben, wordt een aanvangsdosis van 10 mg/dag gedurende de eerste 2 weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosis daarna worden verhoogd tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

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

Plotseling stoppen dient vermeden te worden. Indien de behandeling met Citalopram wordt gestopt dient dosis geleidelijk te worden afgebouwd met intervallen van 1 of 2 weken ter voorkoming van het risico op ontwenningverschijnselen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Indien ontoelaatbare verschijnselen optreden als gevolg van een verlaging van de dosis in aanloop naar stopzetten van de behandeling, kan het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis in overweging worden genomen. Hierop volgend kan de arts de dosisafname voortzetten, zij het meer geleidelijk.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor citalopram of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met pimozide.

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

### 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 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.

#### **Suicide/suïcidale ideeëngedachten of verergering van de aandoening**

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide 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 en dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcidaal gedrag). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het nogelijk 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 een algemeen klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor citalopram kan worden voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidaal gedrag. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

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.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Tevens bestaat de mogelijkheid van een toename van het risico op suïcidaal gedrag bij jonge volwassenen.

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 onrust**

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met het ontstaan van acathisie, zich uitend in een subjectief onplezierige of beangstigende onrust en de behoefte om te bewegen, vaak samen met het onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit komt voornamelijk voor gedurende de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen vertonen kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

### **Diabetes**

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

### **Insulten**

Insulten zijn een potentieel risico bij gebruik van 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 nauwkeurig toezicht te worden gehouden op patiënten met een stabiele vorm van epilepsie.

De behandeling met citalopram dient te worden gestaakt als er sprake is van toename in de frequentie van aanvallen.

### **Electro-convulsie-therapie (ECT)**

Over een gelijktijdige toepassing van citalopram en ECT zijn weinig gegevens bekend, voorzichtigheid is geboden.

### **Manie**

Citalopram dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verleden van manie/hypomanie. De behandeling met citalopram dient gestaakt te worden bij elke patiënt die een manische fase ontwikkelt.

### **Bloedingen**

Er zijn gevallen bekend van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastrointestinale bloedingen en andere bloedingen in de huid of slijmvliezen tijdens het gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8 ). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, zeker bij gelijktijdig gebruik van werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze effect hebben op de functie van de bloedplaatjes of andere werkzame bestanddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen. Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verleden van abnormale bloedingen (zie rubriek 4.5).

### **Serotoninesyndroom**

In zeldzame gevallen is het optreden van een serotonine-syndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen als agitatie, tremoren, myoclonieën en hyperthermie zijn een indicatie voor een dergelijk syndroom. Behandeling met citalopram dient meteen te worden gestopt en er moet worden gestart met de behandeling van de symptomen.

### **Serotonerge geneesmiddelen**

Citalopram dient niet te worden toegepast naast andere geneesmiddelen met serotonerge effecten, zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

### **Psychose**

Bij de behandeling van psychotische patiënten met depressieve periodes kunnen de psychotische verschijnselen verergeren.

### **Hyponatriëmie**

Hyponatriëmie en het syndroom van verstoorde anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder oudere patiënten. Over het algemeen nemen de symptomen weer af na staken van de behandeling.

### **Nierinsufficiëntie**

Citalopramgebruik bij patiënten met ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) wordt afgeraden omdat hierover geen gegevens bekend zijn (zie rubriek 4.2 ).

### **Leverinsufficiëntie**

In geval van ernstige leverinsufficiëntie wordt een gereduceerde dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2 ) en de leverfunctie moet nauwkeurig gecontroleerd worden.

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

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

### **Dosistitratie**

In het begin van de behandeling kan er slapeeloosheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan handig zijn.

### **QTc verlenging**

Verhoogde spiegels van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kan theoretisch het QTc interval verlengen bij hiervoor gevoelige individuen, bij patiënten met een te verwachten erfelijk lang QT-syndroom of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. Tijdens klinische studies waarin bij 2500 patiënten (waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese) toezicht werd gehouden op het ECG, werden geen klinisch significante veranderingen geconstateerd.

Echter, ECG monitoring kan worden geadviseerd in geval van overdosering of in geval van gewijzigd metabolisme met toegenomen piekhoogtes, zoals bijvoorbeeld leverinsufficiëntie.

### **Ontwenningverschijnselen gemeld bij stoppen**

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor, in het bijzonder wanneer abrupt met de behandeling wordt gestopt (zie rubriek 4.8).

Het risico op ontwenningverschijnselen hangt van diverse factoren af waaronder de duur en dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën), slaapstoornissen (inclusief slaperigheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde verschijnselen.

Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig, echter bij sommige patiënten kunnen deze ernstig zijn. Ze treden voornamelijk op gedurende de eerste dagen na staken van de behandeling, echter zeer zelden is melding gemaakt van deze verschijnselen bij patiënten die onbewust een dosis gemist hadden. Over het algemeen zijn deze verschijnselen zelflimiterend van aard en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, echter in enkele gevallen duurt dit langer (2-3 maanden of meer). Het wordt daarom aanbevolen om Citalopram stapsgewijs af te bouwen indien de behandeling wordt gestopt gedurende een periode van enkele weken of maanden, in overeenstemming met de behoefte van de patiënt (zie "Ontwenningverschijnselen bij stoppen van de behandeling", rubriek 4.2).

### **Lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

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

### **Farmacodynamische interacties**

Gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers, die behandeld werden met Citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen veroorzaakte slechts een geringe toename van de AUC en  $C_{max}$  van pimozide van ongeveer 10 %, welke niet statistisch significant was. Ondanks de geringe toename van de pimozide plasmaspiegels, nam het QTc interval meer toe na gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms), dan na een enkelvoudige toediening van pimozide alleen (2 ms gemiddeld). Aangezien deze interactie reeds bij een enkelvoudige dosis van pimozide werd waargenomen, is gelijktijdige behandeling met citalopram en pimozide gecontraïndiceerd.

Gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder het serotonine-syndroom (zie rubriek 4.3).

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAOI) inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer moclobemide, alsmede bij patiënten die recent zijn gestaakt met het gebruik van een SSRI en zijn gestart met het gebruik van een MAO-remmer.

Er zijn enkele gevallen waargenomen die lijkenissen vertonen met het serotoninesyndroom.

Symptomen van een interactie tussen een actieve stof en een MAO-remmer zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijke snelle veranderingen van vitale tekenen, veranderingen in het geestelijk welzijn, waaronder verwarring, geïrriteerdheid en extreme agitatie toenemend tot delirium en coma (zie rubriek 4.3).

De serotonerge werking van sumatriptan kan mogelijk worden versterkt door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Totdat verdere informatie beschikbaar is wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten, zoals sumatriptan, ontraden (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van bloedplaatjes beïnvloeden zoals NSAID's, acetylsalicylzuur,

dipyridamol, ticlopidine en andere medicijnen (zoals a-typische antipsychotica, phenothiazines, tricyclische antidepressiva) die het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4 ).

Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik met andere QT-interval verlengende geneesmiddelen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen aangezien deze, net als citalopram, het QT-interval verlengen.

#### *Geneesmiddelen die de prikkel drempel verlagen*

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

Tot nog toe zijn geen klinisch relevante interacties van citalopram met neuroleptica gemeld. De mogelijkheid van een farmacodynamische interactie kan echter niet worden uitgesloten, zoals ook geldt voor de andere SSRI's.

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie 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) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram 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 CZS inwerkende geneesmiddelen 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 met metoprolol leidde tot een verdubbeling van de plasmaspiegel van metoprolol.

Het metabolisme van escitalopram wordt voornamelijk bepaald door CYP2C19. CYP3A4 en CYP 2D6 kunnen eveneens een rol spelen in het metabolisme, zij het in beperkter mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerde escitalopram) lijkt gedeeltelijk gekatalyseerd te worden door CYP2D6.

Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte verhoging van de gemiddelde steady-state citalopram spiegels. Voorzichtigheid is daarom geboden 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 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 escitalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik.

Er is geen effect op de citalopram- of imipraminespiegels 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.

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

Er werd 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 niet beïnvloed door voedsel.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### **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 potentiële risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de noodzaak ervan evident is bevonden.

Het gebruik van SSRI's aan het eind van de zwangerschap kan bij het pasgeboren kind ontwenningsverschijnselen veroorzaken. Pasgeborenen dienen geobserveerd te worden indien de moeder tijdens de laatste fase van de zwangerschap citalopram gebruikt heeft. Abrupte staking van het gebruik dient tijdens zwangerschap vermeden te worden.

De volgende verschijnselen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tijdens de laatste fase van de zwangerschap SSRI/SNRI gebruikte: ademhalingsmoeilijkheden, cyanose, apneu, toevallen, temperatuurstabiliteit, moeilijkheden bij het voeden, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, geïrriteerdheid, lethargie, continu huilen, slaperigheid en moeilijkheden met slapen. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten of ontwenningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties direct of snel (< 24 uur) na de bevalling.

##### **Borstvoeding**

Citalopram wordt in kleine hoeveelheden via 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 een minimaal tot gematigd effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelings- en reactievermogen verminderen. Patiënten dienen over deze effecten te worden geïnformeerd en moeten worden gewaarschuwd dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloed kunnen worden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn vooral gedurende de eerste weken van de behandeling aanwezig en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Bijwerkingen van de behandeling zijn gemeld in klinische studies.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de volgende geschatte frequenties:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zelden

Bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische- en gastro-intestinale bloedingen, ecchymose en andere vormen van huid- of slijmvliesbloedingen) kunnen in zeldzame gevallen optreden.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak

Gewichtsafname, gewichtstoename.

### **Psychische stoornissen**

Zeer vaak

Slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, nervositeit

Vaak

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

Soms

Euforie, toegenomen libido.

Zelden

Psychomotorische onrust/acathisie (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden

Hallucinatie, manie, depersonalisatie, paniekaanvallen (deze symptomen kunnen inherent zijn aan de onderliggende aandoening).

*Niet bekend*

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.

### **Oogaandoeningen**

Zeer vaak

Accommodatie-stoornissen.

Vaak

Visusstoornissen.

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Soms

Tinnitus.

### **Hartaandoeningen**

Zeer vaak

Palpaties.

Vaak  
Tachycardie.

Soms  
Bradycardie.

Zeer zelden  
Supraventriculaire en ventriculaire aritmieën.

### **Bloedvataandoeningen**

Vaak  
Posturale hypotensie, hypotensie, hypertensie.

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

Vaak  
Rhinitis, sinusitis.

Soms  
Hoesten.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak  
Misselijkheid, droge mond, constipatie, diarree.

Vaak  
Dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselafscheiding.

### **Lever- en galaandoeningen**

Soms  
Verhoogde leverenzymwaarden.

### **Nier- en unrinewegaandoeningen**

Vaak  
Mictiestoornissen, polyurie.

Zelden  
Hyponatriëmie en het syndroom van verstoorde anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder patiënten op hoge leeftijd (zie rubriek 4.4).

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Vaak  
Ejaculatiestoornissen, uitblijven van vrouwelijk orgasme, dysmenorrhoe, impotentie.

Zeer zelden  
Galactorroe.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak  
Toegenomen transpiratie.

Vaak  
Rash, pruritus.

Soms  
Fotosensitiviteit.

Zeer zelden  
Angiodeem.

### **Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen**

Soms  
Myalgie.

Zeer zelden  
Arthralgie.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Zeer vaak  
Asthenie.

Vaak  
Vermoeidheid, gapen, afwijkingen in smaakbeleving.

Zelden  
Tijdens gebruik van SSRI's is melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom.

Zeer zelden  
Anafylactische reacties.

### **Onthoudingsverschijnselen na stoppen van de behandeling**

Het staken van een behandeling met SSRI's/SNRI's leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen, in het bijzonder wanneer de therapie abrupt wordt beëindigd. De volgende symptomen zijn gemeld: Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën en gevoel van elektrische shock), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele stoornissen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is mild en zelflimiterend van aard, echter bij sommige patiënten kunnen deze ernstig en/of langdurig zijn. Geadviseerd wordt daarom om, wanneer de behandeling met citalopram niet langer nodig is, de dosering geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### 4.9 Overdosering

##### **Symptomen**

Slaperigheid, coma, stupor, insulten, ECG veranderingen (bijvoorbeeld verlengd QT interval), atriale en ventriculaire aritmie, misselijkheid, braken, transpiratie, cyanose, hyperventilatie. Kenmerken van serotoninesyndroom kunnen zich voordoen, met name in combinatie met andere middelen.

##### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Actieve kool, osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoeling dienen overwogen te worden. Bij verminderd bewustzijn dient de patiënt te worden geïntubeerd. Er wordt geadviseerd toezicht te houden op het ECG en vitale functies.

## **5. Farmacologische eigenschappen**

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, Selectieve serotonine heropname remmers  
ATC-code: N06A B04

### **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 metaboliëten van citalopram zijn ook selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate. De metaboliëten leveren geen bijdrage aan het therapeutisch effect.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### **Algemene karakteristieken van het werkzame bestanddeel**

#### *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 metaboliëten bedraagt minder dan 80%.

#### *Biotransformatie*

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

Het belangrijkste stofwisselingsenzym is CYP2C19, met een mogelijke kleine bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6.

#### *Eliminatie*

De plasmahalfwaardetijd 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 plasmaconcentratie 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 citalopramplasmaconcentratie enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

### **Karakteristieken die betrekking hebben op de patiënt**

#### *Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

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

#### *Verstoorde leverfunctie*

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie bij een bepaalde dosis ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

#### *Verstoorde nierfunctie*

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij herhaalde toediening bij ratten trad fosfolipidose in verschillende organen op. Het effect verdwijnt na staken van de behandeling. Ophoping van fosfolipiden is waargenomen bij lange termijn dierstudies bij veel kation-amifiele medicijnen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij nakomelingen, echter er werd geen verhoogde frequentie van malformaties gevonden. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of kunnen het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Peri- en postnatale studies wezen op verminderde overlevingskansen van nakomelingen gedurende de lactatieperiode. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

## **6. Farmaceutische gegevens**

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### **Kern:**

Microkristallijne cellulose,  
Glycerol 85 %  
Magnesiumstearaat  
Maiszetmeel  
Lactose monohydraat  
Copovidon  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A).

#### **Omhuiling:**

Macrogol 6000  
Hypromellose  
Talk  
Titaniumdioxide (E 171)

### 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 vereist.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/aluminium doordrukstrips.

*Citalopram beta 20, filmomhulde tabletten*  
*Citalopram beta 30, filmomhulde tabletten*  
12, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten.

*Citalopram beta, 40, filmomhulde tabletten*  
*Citalopram beta 60, filmomhulde tabletten*  
14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

#### **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

betapharm Arzneimittel GmbH

Kobelweg 95

D-86156 Augsburg

Duitsland

#### **8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen**

Citalopram beta 20: RVG 26730

Citalopram beta 30: RVG 26731

Citalopram beta 40: RVG 26732

Citalopram beta 60: RVG 26733

#### **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

Eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2002

Hernieuwing van de vergunning: 10 juli 2007

#### **10. Datum van herziening van de tekst**

Laatste volledige herziening

Goedgekeurd: 21 april 2008