

## **m1-3-1: Samenvatting van de Productkenmerken**

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

Citalopram 10 A, filmomhulde tabletten  
Citalopram 20 A, filmomhulde tabletten  
Citalopram 40 A, filmomhulde tabletten

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

Citalopram 10 A, filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 10 mg citalopram als citalopramhydrobromide

Citalopram 20 A, filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram als citalopramhydrobromide

Citalopram 40 A, filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram als citalopramhydrobromide

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. Farmaceutische vorm**

Filmomhulde tabletten.

Citalopram 10 A, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 6 mm en zonder breukgleuf, met de inscriptie "CT10" aan één zijde en de andere zijde blanco.

Citalopram 20 A, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm, met een breukgleuf aan één zijde en de inscriptie "CT20" aan de andere zijde.

Citalopram 40 A, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 10 mm, met een breukgleuf aan één zijde en de inscriptie "CT40" aan de andere zijde.

### **4. Klinische gegevens**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van ernstige depressieve episodes.

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

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

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

De behandeling moet worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden symptomvrij is.

#### 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.

#### Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

#### Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is aanpassing van de dosis niet noodzakelijk. Er is geen informatie beschikbaar over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min.) (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### Verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie dient de startdosering 10 mg per dag te zijn. De dosering mag niet meer dan 30 mg per dag te bedragen. Deze patiënten dienen klinisch gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### *Onthoudingsverschijnselen bij het staken van de behandeling met SSRI's*

Plotseling staken van de behandeling moet worden vermeden. Bij het staken van de behandeling met Citalopram moet de dosis geleidelijk, over een periode van tenminste een tot twee weken, verminderd worden om het risico van onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8. Bijwerkingen). Als er bij verlaging van de dosis of het staken van de behandeling onverdraaglijke verschijnselen optreden, moet worden overwogen terug te gaan naar de eerder voorgeschreven dosis. Daarna mag de arts de dosis weer verlagen, maar dan op een geleidelijker wijze.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor citalopram of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

#### MAO-remmers (monoamine-oxidase remmers)

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) waaronder selegiline boven en dagelijkse dosis van 10 mg/dag krijgen. Citalopram mag gedurende veertien dagen na het stopzetten van gebruik van een irreversibele MAO-remmer niet worden gegeven óf gedurende de periode na stopzetten van gebruik van een reversibele MAO-remmer die in de IB1-tekst voor deze reversibele MAO-remmer wordt genoemd. Het gebruik van MAO-remmers dient niet te worden gestart binnen zeven dagen na stopzetting van het gebruik van citalopram (zie rubriek 4.5).

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn waargenomen bij patiënten die een SSRI gebruikten in combinatie met een monoamine-oxidase remmer (MAO-remmer), inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer moclobemide en bij patiënten die recent gestopt zijn met de behandeling met een SSRI en zijn gestart met een MAO-remmer.

In sommige gevallen zijn verschijnselen van het serotonine syndroom gemeld. De symptomen van een interactie van het actieve bestanddeel met een MAO-remmer bestaan uit: hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijke snelle veranderingen van vitale eigenschappen, bewustzijnsveranderingen waaronder verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie zich ontwikkelend tot een delirium en coma.

Citalopram is gecontra-indiceerd in de combinatie met linezolide, tenzij er faciliteiten aanwezig zijn om de bloeddruk nauwgezet te observeren en controleren (zie rubriek 4.5).

Citalopram mag niet tegelijk worden gebruikt met pimozide (zie tevens rubriek 4.5).

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

Citalopram dient te worden voorgeschreven in kleine hoeveelheden tabletten om zo het risico van een overdosering te verlagen.

In het begin van de behandeling kunnen slaperigheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan handig zijn.

Voor behandeling van ouderen en patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie, zie rubriek 4.2.

##### 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.

##### 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/psychomotore rusteloosheid

Het gebruik van citalopram is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie. Dit wordt gekenmerkt door een onplezierig gevoel van rusteloosheid en de behoefte aan beweging, vaak gepaard gaande met het onvermogen stil te zitten/stil te 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.

#### Toevallen

Toevallen zijn een potentieel risico 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.

#### Reversibele, selectieve MAO-remmers

De combinatie van citalopram met MAO-A remmers wordt in het algemeen niet aanbevolen vanwege het risico van het begin van een serotonine syndroom (zie rubriek 4.5).

Voor informatie over gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers, zie rubriek 4.5.

#### Serotonerge geneesmiddelen

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

#### 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.

#### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Met de gelijktijdige toepassing van citalopram en elektroconvulsieve therapie (ECT) is weinig klinische ervaring en daarom is voorzichtigheid geboden.

#### Manie

Citalopram dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verleden van manische/hypomanische fasen. De behandeling met citalopram dient gestaakt te worden bij iedere patiënt waarbij zich een manische fase ontwikkelt.

#### Hemorrhage

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 SSRIs (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRIs gebruiken, zeker bij gelijktijdig gebruik van werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze effect hebben op de functie van de bloedplaatjes of van andere werkzame bestanddelen die het risico van bloedingen kunnen verhogen en tevens bij patiënten met een verleden van bloedingsaandoeningen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### Serotonine syndroom

In zeldzame gevallen is het optreden van een serotonine syndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRIs gebruikten. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremoren, myoclonieën en hyperthermie kunnen een indicatie voor een dergelijk syndroom zijn. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestopt en symptomatische behandeling dient te worden gestart.

### Psychose

De behandeling van psychotische patiënten met depressieve perioden kan de psychotische verschijnselen verergeren.

### Nierfunctiestoornis

Het gebruik van citalopram door patiënten met ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min) wordt afgeraden omdat er geen gegevens bekend zijn over het gebruik door deze patiënten (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

### Leverfunctiestoornis

In geval van ernstige leverinsufficiëntie wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening) en de leverfunctie moet nauwkeurig worden gecontroleerd.

### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie en het syndroom van continue anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gemeld, voornamelijk bij oudere patiënten, en over het algemeen nemen de symptomen weer af na het staken van de behandeling.

### St. Janskruid

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum Perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en St. Janskruid preparaten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### QT-verlenging

In theorie kunnen verhoogde spiegels van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) het QTc interval verlengen bij hiervoor gevoelige individuen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT syndroom of bij patiënten met hypokaliëmie / hypomagnesiëmie. ECG controle kan echter geadviseerd worden bij gevallen van overdosering of aandoeningen met een veranderd metabolisme met toegenomen pielspiegels, bijvoorbeeld leverinsufficiëntie. ECG controle van 2500 patiënten, waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese, tijdens klinische studies wees echter niet op klinisch significante veranderingen.

### Onthoudingsverschijnselen bij het staken van de behandeling met SSRIs

Onthoudingsverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8, Bijwerkingen). In een terugkeer preventie klinische studie met citalopram, werden na stopzetting van de actieve behandeling bij 40% van de patiënten bijwerkingen waargenomen ten opzichte van 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram.

Het risico van onthoudingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren, zoals de duur van de behandeling, de gebruikte dosis en de snelheid van de dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesieën), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en heftige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren en hoofdpijn zijn de meest voorkomende reacties. Meestal zijn de verschijnselen licht tot matig van intensiteit, maar bij sommige patiënten kunnen zij ernstig zijn. De verschijnselen treden meestal op in de eerste dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van patiënten die onthoudingsverschijnselen kregen nadat ze

onbedoeld een dosis hadden overgeslagen. Meestal betreft het hier verschijnselen die vanzelf binnen 2 weken verdwijnen, hoewel ze bij sommige mensen lang kunnen aanhouden (2 tot 3 maanden of meer). Daarom wordt aanbevolen om bij het staken van Citalopram het middel zeer geleidelijk, over een periode van enkele weken tot maanden, af te bouwen afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie *Onthoudingsverschijnselen bij het staken van de behandeling met SSRIs* in rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening).

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

##### *Farmacodynamische interacties*

Op farmacodynamisch niveau zijn er met citalopram en moclobemide en bispiron gevallen gemeld van het serotonine syndroom.

##### *Gecontra-indiceerde combinaties*

###### MAO-remmers

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

Bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmer), inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolid en moclobemide en bij patiënten die kortgeleden gestopt waren met een SSRI en waren gestart met een MAO-remmers zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld.

Sommige gevallen hadden kenmerken die leken op het serotonine syndroom. Symptomen van interactie van het werkzame bestanddeel met een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie.

###### Pimozide

Co-administratie van een enkele dosis van 2 mg pimozide aan personen die werden behandeld met 40 mg/dag racemisch citalopram gedurende 11 dagen veroorzaakte een toename in de AUC en Cmax van pimozide, ofschoon niet consistent door de hele studie. Gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde toename van het QTc interval van ongeveer 10 msec. Omdat de interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

##### *Combinaties met speciale voorzorgen voor gebruik*

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

Een farmacokinetische / farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdig toegediend citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (en selectieve MAO-B remmer) liet geen klinisch relevante interacties zien. Gelijktijdig gebruik van citalopram en selegiline (in doses hoger dan 10 mg per dag) wordt niet aanbevolen.

###### Serotonerge geneesmiddelen

###### Lithium and tryptofaan

In klinische studies waarin citalopram tegelijk is toegediend met lithium zijn geen farmacokinetische interacties gevonden. Er zijn echter meldingen van toegenomen effecten wanneer SSRIs in combinatie met lithium of tryptofaan werden toegediend en daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk routinematig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, sumatriptan) kan leiden tot versterking van de effecten die met 5-HT samenhangen.

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

#### St. Janskruid

Er kunnen dynamische interacties tussen SSRIs het kruidenmiddel St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) optreden, resulterend in een toename van de bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

#### Hemorrhage

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden, zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bijv. atypische antipsychotica, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva) die het risico van bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

#### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er zijn geen klinische studies die de risico's of voordelen vaststellen van gecombineerde toepassing van elektroconvulsieve therapie (ECT) en citalopram (zie rubriek 4.4).

#### Alcohol

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

#### Geneesmiddelen die QT verlenging induceren of hypokaliëmie / hypomagnesiëmie

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT interval verlengen of geneesmiddelen die hypokaliëmie / hypomagnesiëmie induceren, omdat zij, net als citalopram, het QT interval kunnen verlengen.

#### Geneesmiddelen die de drempel van toevallen verlagen

SSRIs kunnen de drempel van toevallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de drempel van toevallen kunnen verlagen (bijv. antidepressiva [tricyclische, SSRIs], neuroleptica [fenothiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen]), mefloquine, bupropion en tramadol).

#### Desipramine, imipramine

In a farmacokinetische studie is geen effect aangetoond op zowel de citalopram als de imipramine spiegels, ofschoon de spiegel van desipramine, de primaire metabooliet van imipramine was verhoogd. Bij combinatie van desipramine met citalopram is een verhoging van de desipramineplasmaconcentratie waargenomen. Het kan nodig zijn om de dosis van desipramine te verlagen

#### Neuroleptica

De ervaring met citalopram duidt niet op klinisch relevante interacties met neuroleptica. Zoals ook geldt voor andere SSRIs, kan de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie echter niet worden uitgesloten.

### **Farmacokinetische interacties**

Farmacokinetische interacties op basis van plasma-eiwitbinding zijn niet te verwachten. Citalopram is een zwakke remmer van CYP2D6. Alhoewel klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties met citalopram ongebruikelijk zijn, kan een interactie niet worden uitgesloten indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met een ander geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd.

Biotransformatie van citalopram in demethylcitalopram wordt gemedieerd door de CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%) isozyemen van het cytochroom P450 systeem. Het feit dat citalopram door meer dan één CYP wordt gemetaboliseerd betekent dat remming van de biotransformatie is minder waarschijnlijk omdat de remming van één enzym gecompenseerd kan worden door een ander. Daarom is het zeer onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk farmacokinetische geneesmiddeleninteracties zullen geven.

### Voedsel

Er zijn geen meldingen dat de absorptie en farmacokinetische eigenschappen van citalopram worden beïnvloed door voedsel.

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

Co-administratie van ketoconazol (krachtige CYP3A4 remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram liet geen farmacokinetische interacties zien (zie tevens hierboven).

### Cimetidine

Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte verhoging van de gemiddelde steady-state citalopram spiegels. Voorzichtigheid wordt daarom geadviseerd bij toediening van hoge doses citalopram in combinatie met hoge doses cimetidine.

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met 30 mg eenmaal daags omeprazol (een CYP2C19 remmer) resulteerde in matige (ongeveer 50%) toename van de plasmaconcentraties van escitalopram. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19 remmers (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Gebaseerd op de controle van bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling kan het nodig zijn om de dosis citalopram te verlagen.

### Metoprolol

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer citalopram tegelijk wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym worden gemetaboliseerd en die een smalle therapeutische index hebben, bijv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (bij gebruik bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die op het CZS werken en die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het kan nodig zijn dat de dosis wordt aangepast. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de metoprolol plasmaspiegels, maar verhoogde het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme niet statistische significant.

### *Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen*

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

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 in vergelijking met andere SSRI's waarvan is vastgesteld dat het significante remmers zijn.

#### Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Daarom zijn geen veranderingen of slechts zeer kleine veranderingen zonder klinisch belang waargenomen wanneer citalopram tegelijk wordt toegediend met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en de metaboliet carbamazepine epoxide) en triazolam).

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (er op duidend dat citalopram het P-glycoproteïne niet induceert of remt).

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Een grote hoeveelheid gegevens van zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootstellingen) duiden niet op malformatieve foetale/neonatale toxiciteit. Citalopram kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is, waarbij rekening moet worden gehouden met onderstaande aspecten.

Neonaten moeten worden geobserveerd als de moeder in een later stadium van de zwangerschap, met name het derde trimester, citalopram gebruikt. Plotselinge stopzetting van gebruik tijdens de zwangerschap moet worden vermeden.

De volgende onthoudingsverschijnselen kunnen bij de neonat optreden indien de moeder in een later stadium van de zwangerschap citalopram gebruikt: ademhalingsmoeilijkheden, cyanose, apnoe, toevallen, instabiele temperatuur, moeite met voedselinname, braken, hypoglyciëmie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, irriteerbaarheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeite met slapen. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten of onthoudingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties meteen of snel (< 24 uur) na de geboorte.

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.

### *Borstvoeding*

Citalopram wordt in de moedermelk uitgescheiden. Naar schatting ontvangt een baby die borstvoeding krijgt ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg). Bij baby's zijn geen of slechts minder belangrijke effecten waargenomen. De bestaande informatie is echter onvoldoende om het risico voor het kind vast te stellen.

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

Citalopram heeft een minimaal tot matig effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelings- en reactievermogen in noodsituaties 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 zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaand aard. Ze zijn vooral merkbaar gedurende de eerste twee weken van de behandeling en nemen gewoonlijk vervolgens af. De bijwerkingen worden weergegeven volgens de voorkeurstermen van MedDRA.

Voor de volgende reacties is een dosis-respons vastgesteld: toename zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.

De tabel laat het percentage zien van SSRIs en/of citalopram dat wordt gevonden bij  $\geq 1\%$  van de patiënten in dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek of na het in de handel brengen. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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).

MedDRA SOC	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Hypersensitiviteit Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Niet passende ADH secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust Verminderd gewicht
	Soms	Verhoogde eetlust Verhoogd gewicht
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie Verminderd libido Onrust Nervositeit Staat van verwarring Abnormaal orgasme (vrouwen) Abnormale dromen Apatie

	Soms	Agressie Depersonalisatie Hallucinatie Manie Verhoogd libido Euforie
	Niet bekend	Paniek aanval Bruxisme Rusteloosheid Suïcidale ideeën Suïcidaal gedrag <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid Slapeloosheid Hoofdpijn
	Vaak	Tremor Paresthesie Duizeligheid Aandachtsstoornis Migraine Amnesie
	Soms	Syncope
	Zelden	Grand mal convulsie Dyskinesie Smaakstoornis
	Niet bekend	Convulsies Serotonine syndroom Extrapyramidale aandoening Athisie Bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis
	Niet bekend	Verstoring van het zicht
Zintuigaandoeningen	Vaak	Smaakafwijkingen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Palpataties
	Soms	Bradycardie Tachycardie
	Niet bekend	QT-verlenging <sup>1</sup> Supraventriculaire en ventriculaire arritmie
Bloedvataandoeningen	Zelden	Hemorrhage
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie Hypotensie Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Rhinitis Sinusitis
	Soms	Hoest
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken Obstipatie Buikpijn Flatulentie Verhoogde speekselvloed
	Niet bekend	Gastro-intestinale hemorrhage (inclusief rectale hemorrhage)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Afwijkende leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Toename van zweten
	Vaak	Pruritis

	Soms	Urticaria Alopecia Huiduitslag Purpura Fotosensitiviteitreactie
	Niet bekend	Ecchymose Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie Arthralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Micturitie aandoening Polyurie
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie Ejaculatie aandoening Falen van de ejaculatie Dysmenorrhoe
	Soms	Vrouwen: Menorragie
	Niet bekend	Vrouwen: Metrorragie Mannen: Priapisme, galactorrhoe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem Malaise
	Zelden	Pyrexie

Aantal patiënten: citalopram / placebo = 1346 / 545

<sup>1</sup> Gevallen van QT-verlenging zijn gemeld na het in de handel brengen, voornamelijk bij patiënten met een pre-existerende hartaandoening.

<sup>2</sup> Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met citalopram of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Onthoudingsverschijnselen bij het staken van de behandeling met SSRIs*

Bij het staken van de behandeling met Citalopram treden vaak onthoudingsverschijnselen op, vooral wanneer de behandeling plotseling gestaakt wordt. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesieën), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en heftige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren en hoofdpijn zijn de meest voorkomende reacties. Meestal zijn deze verschijnselen licht tot matig van intensiteit en verdwijnen vanzelf, maar bij sommige patiënten

kunnen zij ernstig en/of langdurig zijn. Daarom wordt aanbevolen om de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met Citalopram niet langer nodig is (zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### *Klasse-effecten*

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

## 4.9 Overdosering

### **Toxiciteit**

Uitgebreide klinische gegevens over een overdosis met citalopram zijn beperkt en in veel gevallen is tevens een gelijktijdige overdosis van andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Er zijn fatale gevallen van overdosering met uitsluitend citalopram gemeld; echter, bij de meerderheid van de fatale gevallen is tevens overdosering met gelijktijdige medicatie betrokken.

### **Symptomen**

De volgende symptomen zijn waargenomen bij meldingen van overdosering met citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotonine syndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stuipen, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire arritmie.

### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Geactiveerde kool, osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen moet overwogen worden. Bij verlaagd bewustzijn eerst intuberen. ECG en vitale tekenen moeten worden gecontroleerd.

## 5. Farmacologische eigenschappen

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### **Farmacotherapeutische groep:**

Antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers  
ATC-code: N06AB04

#### **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.

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 belangrijkste metabolieten van citalopram zijn ook selectieve serotonine opnameremmers, zij het in mindere mate. Er zijn geen publicaties dat de metabolieten een bijdrage aan het therapeutische effect leveren.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

## **Algemene kenmerken 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 voedselinname. De biologische beschikbaarheid is ca. 80%.

### Distributie:

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

### Biotransformatie:

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het 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 de moederverbinding.

*In vivo* onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaspiegels van citalopram en haar metabolieten afhankelijk zijn van het sparteïne/debrisoquine fenotype en het mefenytoïne fenotype. Het is echter niet noodzakelijk individueel te doseren volgens deze fenotypes.

### Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1,5 dag. Na systemische toediening is de plasmaklaring ongeveer 0,3-0,4 l/min en de plasmaklaring na orale toediening is ongeveer 0,4 l/min.

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

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

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

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

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min) (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op conventionele studies betreffende veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogene potentie. Fosfolipidose is waargenomen in verschillende

organen bij herhaalde toediening bij ratten. Dit reversibele effect is bekend voor verschillende lipofiele amines en is niet in verband gebracht met morfologische en functionele effecten.

Embryotoxische studies bij ratten hebben afwijkingen van het skelet aangetoond bij hoge toxische dosis bij de moeder. De effecten zijn mogelijk verwant aan de farmacologische activiteit of kunnen een indirect effect zijn gerelateerd aan toxiciteit voor de moeder.

Ofschoon de klinische relevantie van de beschreven bevindingen bij dieren niet duidelijk is, wordt in rubriek 4.6 de klinische ervaring tot op heden beschreven. Citalopram kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is, waarbij rekening moet worden gehouden met de aspecten die in rubriek 4.6 worden genoemd.

## **6. Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern:

Mannitol

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal silica

Magnesiumstearaat

Omhulling:

Hypromellose

Macrogol 6000

Titaandioxide (E 171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

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

Citalopram 10, 20 en 40 mg tabletten zijn verpakt in PVC-PVDC/aluminium doordrukstrips in verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 50, 56, 98 en 100 tabletten of als EAV verpakking van 100 stuks, of verpakt in een HDPE container met een LDPE deksel van 250 en 500 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten zullen op de markt gebracht worden.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen speciale eisen.

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

Arrow Generics Limited

Unit 2

Eastman Way

Stevenage

Hertfordshire

SG1 4SZ

Verenigd Koninkrijk

**8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

RVG 27621      Citalopram 10 A

RVG 27622      Citalopram 20 A

RVG 27623      Citalopram 20 A

**9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**

2 april 2002

**10. Datum van herziening van de samenvatting**

Volledige herziening van de tekst: 23 juli 2010