

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Citalopram Bluefish 10 mg filmomhulde tabletten  
Citalopram Bluefish 20 mg filmomhulde tabletten  
Citalopram Bluefish 40 mg filmomhulde tabletten

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

Citalopram Bluefish 10 mg filmomhulde tabletten:  
Elke tablet bevat 12,49 mg citalopram hydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

Citalopram Bluefish 20 mg filmomhulde tabletten:  
Elke tablet bevat 24,98 mg citalopram hydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

Citalopram Bluefish 40 mg filmomhulde tabletten:  
Elke tablet bevat 46,96 mg citalopram hydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Hulpstoffen: Lactose monohydraat

Elke tablet Citalopram Bluefish 10 mg bevat 12,665 mg lactose (watervrij).

Elke tablet Citalopram Bluefish 20 mg bevat 25,330 mg lactose (watervrij).

Elke tablet Citalopram Bluefish 40 mg bevat 50,659 mg lactose (watervrij).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Citalopram Bluefish 10 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

Citalopram Bluefish 20 mg filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een deelstreep en met een diameter van 8 mm.

Citalopram Bluefish 40 mg filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een deelstreep en met een diameter van 11 mm.

De 20 mg en 40 mg tabletten kunnen in gelijke helften gedeeld worden.

## **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

Citalopram dient als enkelvoudige orale dosis te worden gegeven, 's ochtends of 's avonds. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen, maar met vloeistof.

Na begin van de behandeling is een antidepressief effect pas na ten minste twee weken te verwachten. De behandeling moet voortgezet worden totdat de patiënt 4-6 maanden vrij van symptomen is.

### Gebruik bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar

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

### Volwassenen:

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

### Ouderen (>65 jaar oud):

De dosering voor ouderen dient verminderd te worden tot de helft van de aanbevolen dosering, tot 10-30 mg per dag. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 40 mg per dag afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

### Nierfunctiestoornissen:

Aanpassing van de dosis is niet nodig wanneer de patiënt lijdt aan milde tot matige nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 30 mL/min, zie rubriek 5.2), omdat er geen klinische gegevens bekend zijn in deze groep patiënten.

### Leverfunctiestoornissen:

Een begintosis van 10 mg per dag gedurende de eerste 2 weken van de behandeling wordt aanbevolen voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering verhoogd worden tot 30 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie is geboden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

### Poor metabolisiers van CYP2C19

Bij bekende poor CYP2C19 metabolisiers wordt een aanvangsdosis van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste 2 weken van de behandeling. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosis daarna verhoogd worden tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

### Ontwenningverschijnselen na het stoppen van de behandeling

Het abrupt onderbreken van de behandeling moet worden voorkomen. Wanneer de behandeling met citalopram wordt gestaakt, dient de dosering gedurende een periode van ten minste een tot twee weken geleidelijk te worden afgebouwd om het risico op ontwenningverschijnselen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) te verkleinen. Wanneer tijdens het verlagen van de dosering of na beëindiging van de behandeling ondraaglijke ontwenningverschijnselen optreden, kan overwogen worden de voorgaande dosering te hervatten. De behandelend arts kan vervolgens besluiten door te gaan met het afbouwen van de dosis, maar dit geleidelijker doen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor citalopram of voor één of meer hulpstoffen.
- Citalopram mag niet gegeven worden aan patiënten die Monoamine Oxidase Remmers (MAO-remmers) gebruiken inclusief selegiline bij doses boven 10 mg/dag. Citalopram mag niet gegeven worden gedurende 14 dagen na stoppen van een irreversibele MAO-remmer of, na staken van een reversibele MAO-remmer (RIMA), gedurende de periode zoals aangegeven in de voorschrijfinformatie van de RIMA. Met MAO-remmers mag niet worden begonnen gedurende zeven dagen na het stoppen met citalopram (zie rubriek 4.5).
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolid tenzij er faciliteiten voor nauwgezette observatie en bloeddrukmetingen zijn (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Gebruik bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar:*

Citalopram Bluefish dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinisch studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, opstandig 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 patient 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/zelfmoordgedachten of klinische achteruitgang:*

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aansuicide 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 suicide in de vroege stadia van herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide 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 patienten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten van jonger dan 25 jaar oud.

Patienten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers 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 onrust*

Door het gebruik van citalopram kan acathisie worden ontwikkeld, te herkennen aan een subjectief onplezierige of uitputtende rusteloosheid en de behoefte om in beweging te blijven, gewoonlijk gepaard gaande met het onvermogen te kunnen stilzitten of stilstaan. Meestal treden deze symptomen op tijdens de eerste weken na aanvang van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosering schadelijk zijn.

### *Diabetes*

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de bloedsuikercontrole ontregelen. Het kan zijn dat de dosering insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast.

### *Stuiptrekkingen*

Stuiptrekkingen kunnen een bijwerking zijn van behandeling met antidepressiva.

Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestopt zodra stuiptrekkingen zich voordoen. Citalopram dient vermeden te worden bij patiënten met instabiele epilepsie en patiënten met epilepsie die onder controle is, dienen nauwkeurig in de gaten gehouden te worden. Er moet met citalopram gestopt worden indien de frequentie van epileptische aanvallen toeneemt.

### *ECT (elektroconvulsieve therapie)*

Er is weinig klinische informatie over het gelijktijdig toepassen van citalopram en elektroconvulsieve therapie (ECT), en daarom is voorzichtigheid geboden.

### *Manie*

Citalopram dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met een geschiedenis van manie/hypomanie. Het gebruik van citalopram moet gestaakt worden wanneer patiënten manisch worden.

### *Bloedingen*

Verlengde bloedingstijd en/of bloedingsafwijkingen zoals ecchymosis, gynaecologische bloedingen, maagdarmbloedingen en andere bloedingen van de huid of slijmvliezen, zijn gemeld bij gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of andere geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

### *Serotoninesyndroom*

Zelden wordt het vóórkomen van het serotoninesyndroom gemeld tijdens gebruik van SSRI's. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie, kan wijzen op het ontwikkelen van dit syndroom. De behandeling met citalopram moet dan onmiddellijk gestaakt worden en symptomatische behandeling moet begonnen worden.

### *Serotonerge geneesmiddelen*

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

### *Psychose*

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episoden kan de psychotische symptomen verergeren.

### *Nierfunctiestoornissen*

Het gebruik van citalopram bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) wordt afgeraden omdat er geen gegevens over gebruik in deze patiënten beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

### *Leverfunctiestoornissen*

Bij leverfunctiestoornissen wordt verlaging van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2) en moet de leverfunctie nauwkeurig in de gaten gehouden worden.

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

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidengeneesmiddelen met St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). Citalopram en St. Janskruid producten dienen daarom niet gelijktijdig gebruikt te worden (zie rubriek 4.5).

### *Titreren van de dosis*

Slaperigheid en agitatie kunnen optreden bij het begin van de behandeling. Dosistitratie kan zinvol zijn.

### *QTc-verlenging*

Toegenomen spiegels van een minder actieve metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kan theoretisch het QTc-interval verlengen bij hiervoor gevoelige personen, bij patiënten met een suspect congenitaal lang QT-syndroom of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. ECG-controle bij 2500 patiënten in klinische onderzoeken, inclusief 277 patiënten met pre-existerende hartafwijkingen, liet geen klinisch relevante veranderingen zien.

ECG-controle kan echter raadzaam zijn in geval van overdosering of in geval van veranderd metabolisme met toegenomen piekspiegels, bijv. bij leverfunctiestoornissen.

### *Ontwenningverschijnselen na het stoppen van de behandeling*

Ontwenningverschijnselen na het stoppen van de behandeling komen vaak voor, in het bijzonder bij plotseling stoppen (zie rubriek 4.8). Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren zoals duur van de behandeling, de dosis en de mate van dosisvermindering. Duizeligheid, sensorische afwijkingen (zoals paresthesie en sensaties van elektrische schok), slaapstoornissen (zoals insomnia en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen zijn gemeld. Meestal zijn deze symptomen mild tot matig, in sommige patiënten zijn ze echter ernstig. Ze treden gewoonlijk gedurende de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling op, maar zeer zelden wordt het ook gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Over het algemeen gaan deze symptomen vanzelf over en verdwijnen ze binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of meer). Daarom wordt aangeraden citalopram bij stoppen van de behandeling geleidelijk af te bouwen gedurende enkele weken of maanden, afhankelijk van wat de patiënt nodig heeft (zie “Ontwenningverschijnselen na het stoppen van de behandeling”, rubriek 4.2).

Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

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

*Farmacodynamische interacties:*

##### MAO-remmers

- Het gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen zoals het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).
- Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmer) kregen, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolid en moclobemide, en bij patiënten die recent gestopt waren met een SSRI en waren begonnen met een MAO-remmer.
- Sommige gevallen lieten overeenkomsten met het serotoninesyndroom zien. Symptomen van een geneesmiddeleninteractie met een MAO-remmer zijn onder meer: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties in de vitale functies, mentale veranderingen zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie uitlopend in delirium en coma (zie rubriek 4.3).

##### Pimozide

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers, die gedurende 11 dagen met citalopram 40 mg/dag behandeld werden, veroorzaakte slechts een kleine toename in de AUC en  $C_{max}$  van pimozide van ongeveer 10%, wat niet statistisch significant was. Ondanks de kleine toename in de plasmapimozidespiegels was het QTc-interval na gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms) groter dan vergeleken met toediening van een enkelvoudige dosis pimozide alleen (gemiddeld 2 ms). Aangezien deze interactie al zichtbaar was na een enkelvoudige dosis pimozide, is gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

##### 5-HT-agonisten

De serotonerge werking van sumatriptan kan versterkt worden door SSRI's. Totdat aanvullende informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig met anticoagulantia worden behandeld of met geneesmiddelen die de functie van de trombocyten beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine, of andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines, tricyclische antidepressiva) die de kans op bloedingen kunnen doen toenemen (zie rubriek 4.4).

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

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken, omdat ze 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 wanneer gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt, die de drempel voor insulsten ook kunnen verlagen (zoals antidepressiva [tricyclische, SSRI's], neuroleptica [fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen]), mefloquine, bupropion en tramadol).

### Neuroleptica

De ervaring met het gebruik van citalopram heeft geen aanwijzingen voor klinisch relevante interacties met neuroleptica opgeleverd. De mogelijkheid van een farmacodynamische interactie, zoals met andere SSRI's, kan echter niet uitgesloten worden.

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

Er kunnen vaker bijwerkingen optreden bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidengeneesmiddelen die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.4).

### Alcohol

Klinische studies lieten geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties zien tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

### *Farmacokinetische interacties:*

#### Cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen

- Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer citalopram wordt toegepast samen met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym gemetaboliseerd worden en die een smalle therapeutische index hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken, die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline, of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een tweevoudige toename in de plasmaspiegels van metoprolol.
- Het metabolisme van escitalopram verloopt voornamelijk via CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen ook bijdragen aan het metabolisme, hoewel in mindere mate. Het metabolisme van de voornaamste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt gedeeltelijk door CYP2D6 te worden gekatalyseerd.
- Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte stijging in de gemiddelde steady-state citalopramspiegels. Voorzichtigheid is dus geboden wanneer hoge doses citalopram gegeven worden in combinatie met hoge doses cimetidine. Gelijktijdige toediening van escitalopram met omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19-remmer) resulteerde in een matige toename (ongeveer 50%) in de plasmaconcentraties van escitalopram. Dus moet voorzichtigheid betracht worden wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met CYP2C19-remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een dosisverlaging van citalopram kan nodig zijn op geleide van het waarnemen van bijwerkingen tijdens gelijktijdig gebruik.

#### Desipramine, imipramine

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel de citalopram- als de imipraminespiegels, hoewel de spiegel van desipramine, de voornaamste metaboliet van

imipramine, verhoogd was. Wanneer desipramine gecombineerd werd met citalopram, is een toename van de desipramineplasmaconcentratie waargenomen. Een verlaging van de desipraminedosis kan nodig zijn.

#### Lithium, tryptofaan

Citalopram vertoont geen farmacokinetische interactie met lithium. Er zijn echter meldingen van toegenomen serotonerge effecten wanneer SSRI's worden toegepast in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram en deze middelen.

De lithiumspiegel moet zoals gewoonlijk gecontroleerd worden.

#### Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Er is 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 veranderd door voedsel.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van citalopram bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Citalopram dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Er zijn ontweningsverschijnselen beschreven bij pasgeborenen na het gebruik van een SSRI aan het einde van de zwangerschap. Neonaten moeten gecontroleerd worden wanneer het gebruik van citalopram door de moeder doorgaat tot in de latere stadia van de zwangerschap. Abrupt stoppen moet vermeden worden gedurende de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen optreden bij de pasgeborene wanneer de moeder een SSRI/SNRI gebruikt heeft in de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsongemak, cyanose, apneu, stuip trekkingen, instabiele temperatuur, problemen bij het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, onrust, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, somnolentie en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden zowel door serotonerge effecten als door ontweningsverschijnselen. Meestal beginnen de complicaties onmiddellijk of vlak na (< 24 uur) 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 kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het voordeel van borstvoeding moet groter zijn dan de mogelijke bijwerkingen voor het kind.

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

Citalopram heeft een gering of matig effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het vermogen om bij onverwachte gebeurtenissen te reageren verminderen. Patiënten dienen daarom gewaarschuwd te worden dat hun rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen aangetast kan zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn in het algemeen mild en voorbijgaand van aard. Ze treden meestal op tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen gewoonlijk af naarmate de depressie verbetert.

Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de volgende geschatte frequenties:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ )
Zeer zelden	( $\leq 1/10000$ )
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Zelden:* bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische bloedingen, maagdarmbloedingen, ecchymose en andere vormen van huidbloedingen of bloedingen aan de slijmvliezen).

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* gewichtsafname, gewichtstoename.

##### Psychische stoornissen

*Zeer vaak:* somnolentie, insomnia, agitatie, nervositeit.

*Vaak:* slaapstoornissen, concentratiestoornissen, abnormaal dromen, amnesie, angst, afgenomen libido, toegenomen eetlust, anorexie, apathie, verwardheid.

*Soms:* euforie, toegenomen libido.

*Zelden:* psychomotore onrust/acathisie (zie rubriek 4.4).

*Zeer zelden:* hallucinaties, manie, depersonalisatie, paniekaanval (deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door 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



### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Zeer vaak:* asthenie.  
*Vaak:* vermoeidheid, geeuwen, smaakafwijkingen.  
*Soms:* allergische reacties, syncope, malaise.  
*Zelden:* serotoninesyndroom is gemeld in patiënten die SSRI's gebruiken.  
*Zeer zelden:* anafylactische reacties.

### Ontwenningssverschijnselen waargenomen na het stoppen van de behandeling

Stoppen met citalopram (in het bijzonder abrupt) leidt gewoonlijk tot ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (inclusief paresthesie en sensaties van elektrische schok), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen zijn gemeld. Meestal zijn deze symptomen mild tot matig ernstig en gaan ze vanzelf over, in sommige patiënten zijn ze echter ernstig en/of langer durend. Het wordt daarom aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen indien de behandeling met citalopram niet langer nodig is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### 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**

### *Symptomen van overdosering:*

Somnolentie, coma, stupor, stuip trekkingen, ECG-veranderingen (zoals verlengd QT-interval), atriale en ventriculaire aritmieën, misselijkheid, braken, transpireren, cyanose, hyperventileren. Verschijnselen van het serotoninesyndroom kunnen optreden, vooral wanneer ook andere stoffen zijn ingenomen.

### *Behandeling van overdosering:*

Er is geen specifiek bekend antidotum voor citalopram. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Actieve kool, osmotische laxantia (zoals natriumsulfaat) en maaglediging moeten overwogen worden. Wanneer het bewustzijn gestoord is moet de patiënt geïntubeerd worden. Het ECG en de vitale functies moeten gecontroleerd worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers  
ATC-code: N06A B04

### **Werkingsmechanisme en farmacodynamische eigenschappen**

Tolerantie met betrekking tot de heropnameremming van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram.

Het antidepressieve effect wordt verondersteld in verband te staan met de specifieke remming van de serotonineheropname in de neuronen van de hersenen.

Citalopram heeft praktisch geen effect op de neuronale heropname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram vertoont geen of slechts geringe affiniteit voor cholinerge, histaminerge en een groot aantal adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Citalopram is een bicyclisch isobenzofuranderivaat en is chemisch niet verwant met tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva.

De voornaamste metaboliëten van citalopram zijn, net als citalopram, selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel in mindere mate.

Voor zover bekend dragen de metaboliëten niet bij aan het therapeutische effect.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene eigenschappen van het actieve bestanddeel:

#### *Absorptie:*

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

#### *Verdeling:*

Het distributievolumë bedraagt 12-17 l/kg. De plasmaeiwitbinding van citalopram en zijn metaboliëten is minder dan 80%.

#### *Biotransformatie:*

Citalopram wordt omgezet in demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeamineerde propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel zwakker dan citalopram zelf.

Het voornaamste metaboliserende enzym is CYP2C19. Enige bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

#### *Eliminatie:*

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

Citalopram wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever (85%) maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren. 12-23% van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min en de renale klaring is 0,05-0,08 l/min.

Steady-state concentraties worden bereikt na één of twee weken. Er is een lineaire relatie gevonden 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 duidelijke relatie gevonden tussen de citalopramplasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of mogelijke bijwerkingen anderzijds.

## **Patiëntenpopulaties**

### Ouderen (≥ 65 jaar)

Langere halfwaardetijden en verminderde klaringswaarden ten gevolge van afgenomen metabolisme zijn aangetoond bij ouderen.

#### Leverfunctiestoornissen

Citalopram wordt langzamer uitgescheiden in patiënten met een verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state citalopramconcentraties bij een bepaalde dosis zijn ongeveer tweemaal zo hoog als bij patiënten met een normale leverfunctie.

#### Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie zijn een langere halfwaardetijd en een geringe toename in de blootstelling aan citalopram waargenomen. Citalopram wordt langzamer uitgescheiden, zonder een belangrijk effect op de farmacokinetiek van citalopram. Er is geen informatie beschikbaar over de farmacokinetiek in patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

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

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

Fosfolipidose is waargenomen in verschillende organen na meervoudige toediening aan ratten. Het effect was reversibel na staken. Accumulatie van fosfolipiden is waargenomen in langetermijndierproeven met veel kation-amfotieel geneesmiddelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Reproductietoxiciteitsstudies in ratten hebben skeletafwijkingen aangetoond in het nageslacht, maar geen toegenomen frequentie van malformaties. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacologische werking, maar kunnen ook veroorzaakt worden door toxiciteit bij het moederdier. Peri- en postnatale studies hebben een verminderde overleving van het nageslacht tijdens de lactatie aangetoond. Het mogelijke risico bij mensen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Copovidon  
croscarmellose natrium (E468)  
glycerol (E471)  
lactose monohydraat  
magnesiumstearaat (E470b)  
maïszetmeel  
microkristallijne cellulose (E460)

#### Filmomhulling:

Hypromellose (E464)  
microkristallijne cellulose (E460)  
macrogolstearaat (E431)

titaniumdioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **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 Bluefish 10 mg, 20 mg en 40 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Alu-blisterverpakkingen en zijn beschikbaar in verpakkingsgrootten van 20, 28, 30, 50 of 100 tabletten per kartonnen doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Torsgatan 11  
SE-111 23 Stockholm  
Zweden

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

Citalopram Bluefish 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 29755  
Citalopram Bluefish 20 mg filmomhulde tabletten: RVG 29756  
Citalopram Bluefish 40 mg filmomhulde tabletten: RVG 29757

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

18 november 2004

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

Gedeeltelijke herziening rubriek 1 & 7: maart 2008

Gedeeltelijke herziening rubriek 4.4 & 4.8: **23 april 2008**

Laatste volledige herziening: 14 december 2009

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6: 3 september 2010