

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Strides 40 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 40 mg citalopram (als hydrochloride).

1 ml = 20 druppels = 40 mg citalopram;

1 druppel = 2 mg citalopram

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml van de oplossing bevat 1 mg methylparahydroxybenzoesuur, 0,1 mg propylparahydroxybenzoesuur en 72 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressie in de initiële fase en als onderhoudsbehandeling tegen mogelijke relaps/recidief.

Citalopram is ook geïndiceerd in de behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

#### ERNSTIGE DEPRESSIEVE EPISODEN

##### Volwassenen

Citalopram dient dagelijks in een enkele orale dosis van 16 mg (8 druppels) te worden toegediend.

Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 32 mg (16 druppels) per dag.

Over het algemeen treedt na een week verbetering op bij de patiënt, maar het kan zijn dat dit pas duidelijk wordt vanaf de tweede week van de behandeling.

Zoals bij alle antidepressiva dient de dosering 3 tot 4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden, en daarna dient de dosering bijgesteld te worden indien het klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kunnen sommige patiënten, bij onvoldoende respons na enkele weken met de aanbevolen dosering, baat hebben bij een verhoging van de dosering tot maximaal 32 mg (16 druppels) per dag (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden.

Patiënten met een depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld te worden om er zeker van te zijn dat ze vrij zijn van symptomen.

## PANIEKSTOORNIS

### Volwassenen

Een enkele orale dosis van 8 mg (4 druppels) per dag wordt aanbevolen voor de eerste week, voordat de dosis wordt verhoogd tot 16 mg (8 druppels) per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 32 mg (16 druppels) per dag.

Patiënten dienen te starten met 8 mg (4 druppels)/dag en de dosering dient geleidelijk te worden verhoogd in stappen van 16 mg (8 druppels), afhankelijk van de respons van de patiënt, tot de aanbevolen dosering. Een lage startdosis wordt aanbevolen om een mogelijke verslechtering van panieksymptomen te minimaliseren, die gewoonlijk vroeg in de behandeling van deze stoornis optreedt. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kunnen sommige patiënten, bij onvoldoende respons na enkele weken met de aanbevolen dosering, baat hebben bij een geleidelijke verhoging van de dosering tot maximaal 32 mg (16 druppels) per dag (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden.

Patiënten met een paniekstoornis dienen gedurende een voldoende lange periode behandeld te worden om er zeker van te zijn dat ze vrij zijn van symptomen. Deze periode kan enkele maanden duren of zelfs langer.

### Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Voor oudere patiënten moet de startdosering worden verlaagd tot de helft van de aanbevolen dosering, d.w.z. 8 mg (4 druppels) tot 16 mg (8 druppels) per dag. De aanbevolen maximale dosering voor ouderen is 16 mg (8 druppels) per dag.

### Kinderen (jonger dan 18 jaar)

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

### Verminderde leverfunctie

Een initiële dosering van 8 mg (4 druppels) per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 16 mg (8 druppels) per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een milde of matige nierfunctiestoornis. Er is geen informatie beschikbaar over gevallen van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <20 ml/min).

### Langzaam CYP2C19-metabolisme

Een initiële dosering van 8 mg (4 druppels) per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten van wie bekend is dat zij een langzaam metabolisme hebben wat betreft CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 16 mg (8 druppels) per dag (zie rubriek 5.2).

### **Ontwenningverschijnselen die zijn waargenomen bij stopzetting van de citalopram**

Abrupt staken van de behandeling moet worden vermeden. Bij het staken van de behandeling met citalopram moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op mogelijke ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het staken van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.

## **Wijze van toediening**

Voor orale toediening na vermenging met water, sinaasappelsap of appelsap.

Citalopram druppels voor oraal gebruik kan als een enkele dagelijkse dosis, op elk moment van de dag, met of zonder voedsel worden ingenomen.

De biologische beschikbaarheid van Citalopram druppels voor oraal gebruik is ongeveer 25% hoger dan die van de tabletten. Daarom is de verhouding tussen doseringen tabletten en druppels als volgt:

Tabletten / dosisequivalent	Druppels, oplossing
10 mg	8 mg (4 druppels)
20 mg	16 mg (8 druppels)
30 mg	24 mg (12 druppels)
40 mg	32 mg (16 druppels)

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen die leken op het serotoninesyndroom. Citalopram dient niet te worden gegeven in combinatie met een MAO-remmer, inclusief selegiline, in dagelijkse doseringen hoger dan 10 mg per dag.

Citalopram dient niet te worden gegeven gedurende de 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of gedurende de periode na het staken van een reversibele MAO-remmer (RIMA) zoals gespecificeerd in de productinformatie van de RIMA.

Een MAO-remmer dient niet te worden gestart binnen 7 dagen na het staken van citalopram (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linozolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het aangeboren lange-QT-syndroom.

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Citalopram dient niet gelijktijdig met pimozide te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.5).

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

### 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.

Andere psychische aandoeningen waarvoor citalopram wordt voorgeschreven kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen een comorbiditeit zijn van depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen

als bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornissen moeten daarom worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische stoornissen.

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 placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

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

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

Citalopram dient niet te worden gebruikt in de behandeling van kinderen en adolescenten onder de 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 klinische noodzaak, toch het besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gemonitord te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

#### Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nier- en leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen een toename van de angstsymptomen ervaren aan het begin van behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie neemt meestal binnen de eerste twee weken na de start van de behandeling af. Een lage startdosis wordt geadviseerd om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van een onjuiste antidiuretische hormoonsecretie (SIADH) werd in zeldzame gevallen gemeld bij het gebruik van SSRI's en verdwijnt over het algemeen na staken van de therapie. Oudere vrouwelijke patiënten lijken een groep met een extra hoog risico te zijn.

#### Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, dat wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en bewegingsdrang die vaak gepaard gaan met een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit treedt het meest op binnen de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

#### Manie

Bij patiënten met een manisch-depressieve ziekte kan een verandering naar de manische fase plaatsvinden. Het gebruik van citalopram dient te worden gestaakt als de patiënt in een manische fase

komt.

### Insulten

Insulten zijn een potentieel risico bij antidepressiva. Het gebruik van citalopram moet worden gestaakt wanneer bij een patiënt insulten optreden. Citalopram moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig gevolgd worden. Het gebruik van citalopram moet worden gestaakt als de frequentie van insulten toeneemt.

### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan de behandeling met een SSRI de glycemische controle veranderen. Insuline en/of dosering van orale antidiabeticamoet mogelijk worden aangepast.

### Geslotenkamerhoekglaucoom

Net als andere SSRI's kan citalopram mydriasis veroorzaken. Dit mydriatische effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, resulterend in verhoogde intraoculaire druk en geslotenkamerhoekglaucoom. Citalopram moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met geslotenkamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

### Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kan duiden op de ontwikkeling van deze aandoening (zie rubriek 4.5). De behandeling met citalopram moet onmiddellijk worden gestaakt en er moet een symptomatische behandeling worden gestart.

### Serotonerge geneesmiddelen

Citalopram dient niet gelijktijdig te worden toegepast met andere geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals triptanen (waaronder sumatriptan en oxitriptan), opioïden (waaronder tramadol, buprenorfine) en tryptofaan.

### Bloedingen

Er zijn gevallen gemeld van langere bloedingstijd en/of abnormale bloedingen, zoals ecchymosen, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen, bij het gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in combinatie met werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of andere werkzame stoffen die het risico op bloedingen vergroten, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er is beperkte klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van SSRI's en ECT; daarom is voorzichtigheid geboden.

### Reversibele, selectieve MAO-A-remmers

De combinatie van citalopram met MAO-A-remmers wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

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

### Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan de incidentie van bijwerkingen verhogen. Daarom mogen citalopram en middelen met sint-janskruid niet tegelijk worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

### Ontwenningssverschijnselen die zijn waargenomen bij stopzetting van de SSRI-behandeling

Ontwenningssverschijnselen na stopzetting van de behandeling komen vaak voor, vooral bij plotselinge stopzetting (zie rubriek 4.8). In een klinische recidiepreventiestudie met citalopram werden

bijwerkingen waargenomen bij 40% van de patiënten na stopzetting van de actieve behandeling en bij 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram.

Het risico op ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van diverse factoren, waaronder de duur en dosering van de therapie en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op binnen de eerste paar dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeldzame gevallen gemeld van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist. Over het algemeen verdwijnen deze symptomen vanzelf binnen 2 weken, maar bij sommige patiënten kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Als de behandeling met citalopram wordt beëindigd, is het daarom raadzaam om de dosis geleidelijk af te bouwen over een periode van enkele weken of maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie 'Ontwenningssverschijnselen die zijn waargenomen bij stopzetting van de citalopram', rubriek 4.2).

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

#### Psychose

Bij psychotische patiënten met depressieve episoden kan behandeling met dit middel de psychotische symptomen doen toenemen.

#### QT-intervalverlenging

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, zijn gemeld tijdens de postmarketingfase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of bij patiënten met een reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartziekte (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, of bij patiënten met recent acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen.

Een elektrolytenverstoring, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhoogt de kans op maligne aritmieën en moet gecorrigeerd worden voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Indien patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld met citalopram, moet het maken van een ECG overwogen worden voordat de behandeling wordt gestart.

Monitoring van het ecg wordt aangeraden in geval van een overdosering of bij aandoeningen met een gewijzigd metabolisme en verhoogde piekspiegels, bijv. leverinsufficiëntie.

Indien er tijdens de behandeling met citalopram tekenen van hartaritmie optreden, moet de behandeling worden gestopt en moet er een ECG worden gemaakt.

#### Waarschuwing m.b.t. hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218), propylparahydroxybenzoesaat, wat (mogelijk vertraagde) allergische reacties kan veroorzaken.

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

#### Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch niveau werden gevallen van serotoninesyndroom met citalopram en

moclobemide en buspiron gemeld.

### Gecontra-indiceerde combinaties

#### *MAO-remmers*

Het gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een SSRI werd toegediend in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer), waaronder de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolid en moclobemide, en bij patiënten die de SSRI-behandeling recentelijk hadden gestaakt en waren overgestapt op een MAO-remmer.

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie van een werkzame stof met een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, myoclonus, en hyperthermie.

#### *QT-intervalverlenging*

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd met citalopram in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van citalopram en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdig gebruik van citalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-aritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazine-derivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen, in het bijzonder halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine), gecontra-indiceerd.

#### *Pimozide*

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis pimozide 2 mg aan proefpersonen die behandeld werden met racemische citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename in AUC en C<sub>max</sub> van pimozide, hoewel dit niet in de hele studie consequent gebeurde. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram leidde tot een gemiddelde verlenging van het QT<sub>c</sub>-interval met ongeveer 10 msec. Omdat er interacties werden opgemerkt bij lage doses pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

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

Een farmacokinetisch/ farmacodynamisch interactie-onderzoek met gelijktijdig toegediend citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (een selectieve MAO-B-remmer) heeft geen klinisch relevante interacties aangetoond. Gelijktijdig gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen boven de 10 mg per dag) wordt niet aanbevolen.

#### *Serotonerge geneesmiddelen*

##### Lithium en tryptofaan

Er zijn geen farmacodynamische interacties geconstateerd in klinische studies waarin citalopram tegelijk met lithium werd gegeven. Er zijn echter gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. De routinematige opvolging van de lithiumconcentraties moet voortgezet worden.

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen bijv. opioïden (bijv. Tramadol) en triptanen (bijv. sumatriptan) kan leiden tot versterking van met 5-HT-geassocieerde effecten. Totdat er meer informatie beschikbaar is, wordt gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Sint-janskruid*

Er kunnen dynamische interacties optreden tussen SSRI's en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), die leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Er zijn geen farmacokinetische interacties onderzocht.

#### *Bloedingen*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijk worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden, zoals niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol, en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bijv. atypische antipsychotica, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva) die het risico op bloedingen kunnen vergroten (zie rubriek 4.4).

#### *ECT (elektroconvulsieve therapie)*

Er zijn geen klinische onderzoeken die de risico's of voordelen hebben vastgesteld van het gelijktijdig gebruik 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 niet aangeraden.

#### *Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die hypokaliëmie / hypomagnesiëmie induceren, omdat deze, net als citalopram, het QT-interval mogelijk verlengen.

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

SSRI's kunnen de prikkel drempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die de prikkel drempel kunnen verlagen (bijv. antidepressiva [TCA's, SSRI's], antipsychotica [fenothiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquine, bupropion en tramadol).

#### *Desipramine, imipramine*

In een farmacokinetisch onderzoek werd geen effect aangetoond op de concentratie van citalopram of imipramine, hoewel de concentratie van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, gestegen was. Als desipramine werd gecombineerd met citalopram, werd er een stijging waargenomen van de desipramineconcentratie in het plasma. Een verlaging van de dosering desipramine kan noodzakelijk zijn.

#### *Antipsychotica*

De ervaring met citalopram heeft geen klinisch relevante interacties met antipsychotica aan het licht gebracht. Net als bij andere SSRI's kan de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie echter niet worden uitgesloten.

#### Farmacokinetische interacties

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen, zoals CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram gemetaboliseerd wordt door meer dan één CYP, betekent dat er minder kans is op remming van de biotransformatie, omdat de remming van één enzym gecompenseerd kan worden door een ander enzym. Daarom is de kans zeer klein dat gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk tot farmacokinetische geneesmiddelinteracties zou leiden.

#### *Voedsel*

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

#### Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (krachtige CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet. Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram bracht geen



farmacokinetische interacties aan het licht (zie ook hierboven).

#### Cimetidine

Cimetidine (sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de gemiddelde steady-statespiegels van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram in combinatie met cimetidine. Het aanpassen van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) en omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19-remmer) leidde tot een matige (circa 50% toename) in de plasmaconcentraties van escitalopram. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosering van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

#### Metoprolol

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een smalle therapeutische index hebben, bijv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CZS die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. 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 resulteerde in een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol, maar niet in een statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

#### Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

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

In vergelijking met andere significante CYP-remmende SSRI's zijn citalopram en demethylcitalopram verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

#### *Levomepromazine, digoxine, carbamazepine*

Er werden geen of slechts geringe klinisch relevante veranderingen waargenomen wanneer citalopram werd gegeven in combinatie met CYP1A2-substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline en risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine [en zijn metaboliet carbamazepine-epoxide] en triazolam).

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat aangeeft dat citalopram P-glycoproteïne induceert noch remt).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootstellingen) wijst erop dat er geen malformatieve foeto-/ neonatale toxiciteit is. Citalopram kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer dit klinisch noodzakelijk is, waarbij rekening moet worden gehouden met onderstaande aspecten.

Neonaten moeten geobserveerd worden als de moeder citalopram blijft gebruiken in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. Abrupte stopzetting moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademnood, cyanose, apneu, toevallen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, rillerigheid, prikkelbaarheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan het serotonerge effect of aan ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

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 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen voor.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

#### Borstvoeding

Citalopram wordt uitgescheiden in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnenkrijgt. Er zijn geen of alleen milde bijwerkingen waargenomen bij zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen. Als behandeling met citalopram noodzakelijk wordt geacht, dient stopzetting van de borstvoeding overwogen te worden.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

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

Patiënten die psychotrope medicatie krijgen voorgeschreven, hebben naar verwachting wat minder algemene aandacht en concentratie als gevolg van de ziekte zelf, en psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van deze effecten en moeten worden gewaarschuwd dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen die bij citalopram zijn waargenomen, zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen daarna meestal veelal in hevigheid en frequentie af. De bijwerkingen zijn weergegeven per MedDRA-orgaanklasse (SOC) op Preferred Term (PT) niveau.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: Zweten toegenomen, droge mond, insomnia, somnolentie, diarree, nausea en vermoeidheid.

De tabel toont het percentage van bijwerkingen die zijn geassocieerd met SSRI's en/of citalopram,

waargenomen in  $\geq 1\%$  van de patiënten in dubbelblinde placebogecontroleerde studies of in de postmarketingfase. 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).

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Abnormale ADH-secretie Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewicht verlaagd
	Soms	Verhoogde eetlust, gewicht verhoogd
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie, verminderde libido, angst, nervositeit, verwarde toestand, abnormaal orgasme (vrouw), abnormale dromen
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie
	Niet bekend	Paniek aanval, bruxisme, rusteloosheid, zelfmoordgedachte, suïcidaal gedrag <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie, insomnia
	Vaak	Tremor, paresthesie, duizeligheid, stoornis van aandacht
	Soms	Syncope
	Zelden	Convulsie grand mal, dyskinesie, smaakstoornis
	Niet bekend	Convulsies, serotoninesyndroom, extrapiramidale aandoening, acathisie, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis (wat kan leiden tot acuut nauwekamerhoekglaucoom), zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.
	Niet bekend	Stoornis van het gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Niet bekend	QT-verlenging, ventriculaire aritmie waaronder torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Zelden	Bloedingen
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Vaak	Geeuwen
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, nausea
	Vaak	Diarree, braken, constipatie
	Niet bekend	Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale bloeding)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Afwijkende leverfunctietestwaarde
Huid- en	Zeer vaak	Verhoogde transpiratie

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteitsreactie
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedemen
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, falende zaadlozing
	Soms	Vrouwen: Menorragie
	Niet bekend	Vrouwen: Metrorragie, postpartumbloeding <sup>2</sup> Mannen Priapisme Galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem
	Zelden	Pyrexie

Aantal patiënten: citalopram / placebo = 1346 / 545

<sup>1</sup> Er zijn gevallen van zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>2</sup> Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, zijn gemeld tijdens de postmarketingfase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of bij patiënten met een reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartziekte (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn ook gemeld in klinische studies:

Zeer vaak: hoofdpijn, asthenie, slaapstoornis.

Vaak: migraine, hartkloppingen, smaakvervorming, verminderde concentratie, amnesie, anorexia, apathie, dyspepsie, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselvloed, rhinitis.

Zelden: toegenomen libido, hoest, malaise.

### Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is niet bekend.

### Ontwenningverschijnselen die zijn waargenomen bij stopzetting van de SSRI-behandeling

Stopzetting van citalopram (vooral wanneer dit abrupt gebeurt) leidt gewoonlijk tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelf-limiterend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met citalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Toxiciteit

Klinische gegevens over overdosering van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen is gelijktijdige overdosering van andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale gevallen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld, maar de meeste gevallen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

De fatale dosis is niet bekend. Er zijn patiënten die een inname van meer dan 2 g citalopram hebben overleefd.

De effecten kunnen worden versterkt door gelijktijdige inname van alcohol.

Mogelijke interactie met TCA's, MAO-remmers en andere SSRI's.

### Symptomen

De volgende symptomen zijn waargenomen bij gemelde overdosering van citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, QT-intervalverlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie, hyperpyrexie en atriale en ventriculaire aritmie.

**Er kunnen veranderingen in het ECG optreden, waaronder nodaal ritme, verlengde QT-intervallen en brede QRS-complexen. Fatale reacties zijn gemeld.**

Ook aanhoudende bradycardie met ernstige hypotensie en syncope is gemeld.

In zeldzame gevallen kunnen kenmerken van het "serotoninesyndroom" optreden bij ernstige vergiftiging. Deze omvatten een verandering van de mentale toestand, neuromusculaire hyperactiviteit en autonome instabiliteit. Hyperpyrexie en stijging van serumcreatinenkinase kunnen optreden. Rhabdomyolyse komt zelden voor.

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram.

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn, de luchtweg dient vrij te worden gehouden, het ecg en vitale functies dienen te worden gemonitord totdat deze stabiel zijn. Ecg-monitoring wordt aanbevolen in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die concomitante geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of bij patiënten met een gestoord metabolisme, bijv. leverinsufficiëntie.

Overweeg actieve kool bij volwassenen en kinderen die meer dan 5 mg/kg lichaamsgewicht hebben ingenomen binnen 1 uur. Actieve kool die binnen ½ uur na inname van citalopram wordt gegeven, vermindert de absorptie met 50%.

Een osmotisch werkend laxeremiddel (zoals natriumsulfaat) en een maagspoeling moeten worden overwogen.

Als het bewustzijn verstoord is, moet de patiënt worden geïntubeerd.

Breng frequente of aanhoudende convulsies onder controle met intraveneus diazepam.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC-code: N06AB04

#### Werkingsmechanisme

Biochemische en gedragsstudies hebben aangetoond dat citalopram een krachtige remmer is van de opname van serotonine (5-HT). Langdurige behandeling met citalopram leidt niet tot tolerantie voor de remming van 5-HT-opname.

Citalopram is een zeer Selectieve Serotonineheropnameremmer (SSRI), met geen of een minimaal effect op de opname van noradrenaline (NA), dopamine (DA) en gamma-aminoboterzuur (GABA).

In tegenstelling tot veel tricyclische antidepressiva en enkele nieuwere SSRI's, heeft citalopram geen of zeer lage affiniteit voor een reeks receptoren waaronder 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub> receptoren,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenoceptoren, histamine H<sub>1</sub>, muscarine cholinerge, benzodiazepine, en opioïdreceptoren. Dit gebrek aan affiniteit voor de receptor werd bevestigd met een reeks functionele in-vitro tests in geïsoleerde organen alsook met functionele in-vivo tests.

Het gebrek aan effecten op de receptoren zou kunnen verklaren waarom citalopram minder van de traditionele bijwerkingen produceert zoals droge mond, blaas- en darmstoornissen, wazig zien, sedatie, cardiotoxiciteit en orthostatische hypotensie.

De voornaamste metaboliëten van citalopram zijn allemaal SSRI's, hoewel hun kracht en selectiviteitsratio's lager liggen dan die van citalopram. De selectiviteitsratio's van de metaboliëten zijn echter hoger dan die van veel van de nieuwere SSRI's. De metaboliëten leveren geen bijdrage aan het algehele antidepressieve effect.

#### Farmacodynamische effecten

Onderdrukking van de 'rapid eye movement' (REM)-slaap wordt beschouwd als een voorspeller van antidepressieve activiteit. Net als tricyclische antidepressiva, andere SSRI's en MAO-remmers, onderdrukt citalopram de REM-slaap en verlengt het de diepe 'slow wave'-slaap.

Hoewel citalopram niet bindt aan opiaatreceptoren, versterkt het het anti-nociceptieve effect van de veel gebruikte opioïde analgetica. Er was een versterking van de door d-amfetaminen geïnduceerde hyperactiviteit na toediening van citalopram.

Bij de mens verstoort citalopram de cognitieve (intellectuele functie) en psychomotorische prestaties niet en heeft het geen of slechts minimale sedatieve eigenschappen, alleen of in combinatie met alcohol.

In een dosisstudie met menselijke vrijwilligers verminderde een enkelvoudige dosis citalopram de speekselvloed niet en in geen enkele studie met gezonde vrijwilligers had citalopram een significante invloed op de cardiovasculaire parameters. Citalopram heeft geen effect op de serumspiegels van prolactine en groeihormoon.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 msec (90% BI: 5,9-9,1) bij een dosering van 20 mg per dag, en 16,7 msec (90% BI: 15,0-18,4) bij een dosering van 60 mg per dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absorptie is bijna volledig en onafhankelijk van voedselinname ( $T_{max}$  gemiddeld 2 uur) na inname van druppels en  $T_{max}$  gemiddeld 3 uur na inname van tabletten. De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 80% na inname van een tablet. De relatieve biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof is ongeveer 25% hoger in vergelijking met de tabletten.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume ( $(V_d)_\beta$ ) bedraagt ongeveer 12,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding van citalopram en zijn metabolieten bedraagt minder dan 80%.

### Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en een inactief gedeamineerd propionzuurderivaat. Alle actieve metabolieten zijn ook SSRI's, hoewel zwakker dan de moederverbinding.

Onveranderd citalopram is de meest voorkomende vorm in het plasma.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2\beta}$ ) is ongeveer 1,5 dag en de plasmaklaring na systemische toediening ( $Cl_s$ ) is ongeveer 0,33 l/min, en de plasmaklaring na orale toediening ( $Cl$  oraal) is ongeveer 0,4 l/min.

Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%) en voor het overige deel (15%) via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 12% van de dagelijkse dosis wordt als onveranderde citalopram in de urine uitgescheiden. De hepatische (rest)klaring is ongeveer 0,35 l/min en de renale klaring ongeveer 0,068 l/min.

De kinetiek is lineair. Steady-state plasmaconcentraties worden na 1-2 weken bereikt. Bij een dosis van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie van 250 nmol/l (100-500 nmol/l) bereikt. Er is geen duidelijke relatie tussen de citalopramplasmapijgel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

### *Oudere patiënten ( $\geq 65$ jaar)*

Bij oudere patiënten is een langere halfwaardetijd en een verminderde klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme aangetoond.

### *Verminderde leverfunctie*

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

### *Verminderde nierfunctie*

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. Op dit moment is er geen informatie beschikbaar over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring  $< 20$  ml/min).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Acute toxiciteit

Citalopram heeft een geringe acute toxiciteit.

### Chronische toxiciteit

In studies naar chronische toxiciteit waren er geen zorgwekkende bevindingen met betrekking tot het therapeutische gebruik van citalopram.

### Voortplantingsstudies

Op basis van gegevens van studies naar de reproductietoxiciteit (segment I, II en III) is er geen reden voor speciale bezorgdheid bij gebruik van citalopram bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen, en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens.

### Mutageen en carcinogeen potentieel

Citalopram heeft geen mutageen of carcinogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), ethanol 96%, hydroxyethylcellulose, gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Citalopram druppels voor oraal gebruik dient uitsluitend te worden gemengd met water, sinaasappelsap of appelsap.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden (er staat een uiterste gebruiksdatum op het etiket)

Een fles kan tot 16 weken na de eerste opening worden bewaard, mits bewaard beneden 25°C.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Amberkleurige type III-glazen fles met daarin 15 ml oplossing met kunststof sluiting en polyethyleen druppelaar. Eén fles per doos.

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

Geen

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

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.,



Themistokli Dervi 3, Julia House,  
1066 Nicosia  
Cyprus

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

RVG 123147

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2019

Datum van laatste hernieuwing: 12 juli 2024

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 18 januari 2024