

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Aristo 10 mg filmomhulde tabletten  
Citalopram Aristo 20 mg filmomhulde tabletten  
Citalopram Aristo 30 mg filmomhulde tabletten  
Citalopram Aristo 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Citalopram Aristo 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg citalopram (als hydrobromide)

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 7 mg lactose (als monohydraat)

#### Citalopram Aristo 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (als hydrobromide)

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 14 mg lactose (als monohydraat)

#### Citalopram Aristo 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg citalopram (als hydrobromide)

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 21 mg lactose (als monohydraat)

#### Citalopram Aristo 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram (als hydrobromide)

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 28 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

#### Citalopram Aristo 10 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten aan één zijde gemerkt met "10", met een diameter van ongeveer 5 mm.

#### Citalopram Aristo 20 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten aan één zijde gemerkt met "20" en aan dezelfde zijde een breuklijn, met een diameter van ongeveer 6 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### Citalopram Aristo 30 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten aan één zijde gemerkt met "30" en aan dezelfde zijde een breuklijn, met een diameter van ongeveer 7 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### Citalopram Aristo 40 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten aan één zijde gemerkt met "40" en aan dezelfde zijde een breuklijn, met een diameter van ongeveer 8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van depressie en paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

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

#### *Volwassenen*

#### Voor de behandeling van depressie

##### Dosering

Citalopram dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosis van 20 mg per dag.

Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

##### Duur van behandeling

Het antidepressieve effect treedt gewoonlijk op na 2 tot 4 weken behandeling. De behandeling moet worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptoomvrij is, om een mogelijke terugval te voorkomen.

#### Voor de behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

##### Dosering

De aanbevolen enkelvoudige orale dosis is 10 mg per dag gedurende de eerste week van gebruik en kan daarna worden verhoogd tot 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

##### Duur van behandeling

De eerste therapeutische effecten treden gewoonlijk op na 2 tot 4 weken. De ontwikkeling van een volledige therapeutische respons kan tot 3 maanden duren. Het kan nodig zijn de behandeling gedurende meerdere maanden voort te zetten. Documentatie van klinische effectiviteitsonderzoeken van meer dan 6 maanden is onvoldoende.

Citalopram kan worden toegediend als een enkelvoudige dosis op elk moment van de dag, met of zonder voedsel.

#### Onttrekingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling

Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. 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 onttrekingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Het hervatten van de eerder voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een geleidelijker tempo.

#### *Speciale populaties*

##### Oudere patiënten (>65 jaar)

Voor oudere patiënten dient de aanbevolen dagelijkse dosering gehalveerd te worden, d.w.z. 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximumdosis voor ouderen is 20 mg per dag.

### Leverinsufficiëntie

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten en extra behoedzaam te zijn bij het verhogen van de dosering bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten klinisch worden gemonitord.

### Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij lichte of matige nierinsufficiëntie

Het gebruik van citalopram bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2) wordt afgeraden wegens onvoldoende ervaring.

### Langzaam CYP2C19-metabolisme

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze een langzaam CYP2C19-metabolisme hebben. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

### Kinderen en adolescenten (<18 jaar)

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

### Wijze van toediening

Citalopram Aristo is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten met veel vloeistof worden ingenomen (bijv. 1 glas water).

## **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers)
  - Bij enkele gevallen vertoonden de patiënten symptomen die leken op het serotoninesyndroom.
  - Citalopram dient niet te worden gebruikt in combinatie met een MAO-remmer, inclusief selegiline in dagelijkse doseringen hoger dan 10 mg per dag.
- citalopram dient niet te worden gebruikt vóór 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of vóór een periode na 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).
- in combinatie met linozolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het aangeboren lange-QT-syndroom.
- in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

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

### Serotonerge medicatie

Citalopram Aristo dient niet te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben (bijv. buprenorfine, tramadol, sumatriptan of andere triptanen, oxitriptan, of tryptofaan [serotonine precursoren] aangezien dit kan leiden tot versterking van de serotonerge effecten (serotoninesyndroom) (zie ook rubriek 4.5).

### Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is het serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van diverse symptomen, zoals hyperthermie, spierstijfheid, tremor, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snel fluctuerende vitale functies, en mentale veranderingen waaronder verwarring, prikkelbaarheid, extreme agitatie en zelfs delirium en coma, kunnen wijzen op het ontstaan van dit syndroom. Aangezien het serotoninesyndroom mogelijk kan leiden tot

levensbedreigende aandoeningen, dient de behandeling met Citalopram Aristo te worden gestaakt en moet een ondersteunende symptomatische behandeling worden gestart als dergelijke symptomen optreden.

#### Verlenging van het QT-interval

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

Verstoringen van de elektrolytenbalans, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, dient een ECG in overweging worden genomen voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met citalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ECG worden gemaakt.

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

#### Insulten

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

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een SSRI-behandeling de glycemische instelling beïnvloeden, waardoor de insuline dosering en/of dosering van orale antidiabetica wellicht moet worden aangepast.

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, mogelijk door inadequate afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van citalopram en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. De meeste meldingen betroffen oudere patiënten, patiënten die diuretica gebruikten of patiënten die om andere redenen een vochttekort hadden. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risico groep te zijn.

#### Manie

Bij patiënten met een manisch depressieve stoornis kunnen manische fases optreden. Citalopram Aristo-gebruik moet worden gestaakt bij patiënten bij wie een manische fase intreedt.

#### Paradoxe angst

Verbetering treedt niet onmiddellijk op. Na aanvang van de behandeling met citalopram kan het enkele weken duren voordat verbetering optreedt. Bij de behandeling van een paniekstoornis duurt het over het algemeen 2 tot 4 weken voordat een verbetering merkbaar is.

Sommige patiënten met een paniekstoornis kunnen versterkte angstklachten ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na begin van de behandeling. Om de kans op een anxiogeen effect te verminderen, wordt een lage aanvangsdosis van 10 mg aanbevolen in de eerste week van de behandeling (zie rubriek 4.2).

### Suicide/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 een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide aan het begin van de behandeling kan toenemen.

Ook andere psychiatrische stoornissen waarvoor Citalopram Aristo wordt voorgeschreven, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze stoornissen samen voorkomen met een depressieve stoornis (episodes van zware depressie). Daarom moeten bij de behandeling van andere psychiatrische stoornissen dezelfde voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen als bij de behandeling van depressieve 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. Daarom moeten deze patiënten 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 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, het optreden van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen. Zij dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

### Acathisie/Psychomotore onrust

Het gebruik van citalopram is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en behoefte tot bewegen, vaak gepaard gaande met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De grootste kans op deze verschijnselen is tijdens de eerste weken van de behandeling. Het verhogen van de dosis bij patiënten met deze symptomen kan schadelijk zijn.

### Bloedingen

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van toegenomen bloedingstijd en/of hemorragische voorvallen, zoals ecchymoses, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen, bij het gebruik van SSRI's (zoals citalopram) (zie rubriek 4.8). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubrieken 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 geneesmiddelen die het risico op bloedingen vergroten, en bij patiënten die aanleg hebben voor bloedingen (zie rubriek 4.5).

### Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met een serotonine-heropnameremmer

Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In recidief preventie klinische studies werden onttrekkingsverschijnselen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram staakten versus 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de therapieduur en dosis, en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapproblemen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen,

emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.

Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van de behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze binnen 2 weken, echter bij sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden de citalopram-dosis langzaam af te bouwen over een periode van enkele weken tot maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 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's.

#### Psychose

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan een toename veroorzaken van psychotische symptomen.

#### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Momenteel zijn er geen klinische onderzoeken en weinig klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van SSRI's en ECT; voorzichtigheid is dan ook geboden.

#### Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van citalopram met kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Daarom dienen citalopram en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Nauwe kamerhoekglaucoom

SSRI's, inclusief citalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, wat de intraoculaire druk kan verhogen en kan resulteren in nauwe kamerhoekglaucoom. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

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

Citalopram Aristo dient niet te worden gebruikt voor 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.

#### Citalopram Aristo bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Citalopram Aristo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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

### Farmacodynamische interacties

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

#### Gecontra-indiceerde combinaties

##### *MAO-remmers*

Het gelijktijdig gebruik van citalopram en irreversibele MAO-remmers (tranylcyproline) alsmede reversibele selectieve MAO-A- (moclobemide) en MAO-B-remmers (selegiline) kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder het "serotoninesyndroom". Daarom mag citalopram niet worden gegeven in combinatie met MAO-remmers (MAOI) [waaronder selegiline in doseringen boven 10 mg per dag] of binnen twee weken na het staken van de therapie met irreversibele MAO-remmers, en niet eerder dan één dag na het staken van moclobemide of selegiline. Na stopzetting van een reversibele MAO-remmer [RIMA] moet de in de SmPC voor de RIMA beschreven periode in acht worden genomen. De behandeling met MAO-remmers mag niet eerder dan een week na het stopzetten van citalopram worden gestart. Ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die SSRI's in combinatie met MAO-remmers (inclusief moclobemide, linezolid of selegiline) gebruikten. Dit geldt ook voor patiënten die recent gestopt zijn met een behandeling met SSRI's en gestart zijn met een behandeling met MAO-remmers. Symptomen van een dergelijke interactie zijn onder meer: hyperthermie, spierstijfheid, myoclonieën, autonome instabiliteit met mogelijk snel fluctuerende vitale functies, en mentale veranderingen waaronder verwarring, prikkelbaarheid, extreme agitatie tot delirium en coma (zie rubriek 4.3).

##### *Verlenging van het QT-interval*

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van citalopram en deze geneesmiddelen kan bij gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (zoals fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandeling bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine), enz.

##### *Pimozide*

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename van de AUC en  $C_{max}$  van pimozide, hoewel niet consequent in de gehele studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde verlenging van het QTc-interval van ongeveer 10 msec. Gezien deze interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

#### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

##### *Sint-Janskruid*

Gelijktijdige toediening van citalopram en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) preparaten moet worden vermeden vanwege het verhoogde risico op ongewenste effecten. (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

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

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie waarbij gelijktijdig citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) werd toegediend toonde geen klinisch relevante interactie. Het gelijktijdig gebruik van selegiline met citalopram (in doseringen boven 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### *Serotonerge geneesmiddelen*

Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, 5-HT-agonisten zoals buprenorfine, sumatriptan, oxitriptan [of andere triptanen] of tryptofaan [serotonineprecursoren]) mag citalopram niet worden gebruikt omdat dit kan leiden tot een versterking van de serotonerge effecten (serotoninesyndroom) (zie ook rubriek 4.4).

Een farmacokinetisch interactieonderzoek met lithium en citalopram liet geen farmacokinetische interactie zien. In klinische studies waarin citalopram en lithium samen werden gebruikt, werden evenmin farmacodynamische interacties gevonden. Toch kan een farmacodynamische interactie niet volledig worden uitgesloten, aangezien lithium ook de serotonerge neurotransmissie verhoogt. Daarom moet gelijktijdige behandeling met deze twee stoffen zorgvuldig worden gecontroleerd. De periodieke controle van de serum-lithiumspiegel moet zoals gebruikelijk worden voortgezet.

In klinisch onderzoek waarbij citalopram gelijktijdig met een aantal andere stoffen (benzodiazepinen, neuroleptica, analgetica, antihistaminica, antihypertensiva, bètablokkers en andere cardiovasculaire geneesmiddelen) werd toegediend, werden geen farmacodynamische interacties waargenomen.

### *Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren*

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

### *Bloedingen*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, met name met anticoagulantia en geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden (bijv. niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol, atypische antipsychotica en ticlopidine) (zie rubriek 4.4).

### *ECT (elektroconvulsieve therapie)*

Er zijn momenteel geen studies over en beperkte klinische ervaring met het gelijktijdig gebruik van citalopram en elektroconvulsieve therapie (zie rubriek 4.4).

### *Alcohol*

Geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties zijn aangetoond tussen citalopram en alcohol. Toch moet gelijktijdig gebruik van SSRI's en alcohol worden vermeden.

### *Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen*

SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ook in staat zijn de convulsiedrempel te verlagen (bijv. antidepressiva [SSRI's], neuroleptica [thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquin, bupropion en tramadol).

### *Clozapine*

Er zijn interacties gemeld tussen citalopram en clozapine, die het risico op het optreden van ongewenste effecten van clozapine kunnen verhogen. De oorzaak van deze interacties is niet geheel duidelijk.

## **Farmacokinetische interacties**

Uit farmacokinetisch interactieonderzoek is gebleken dat citalopram wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%).

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

Aangezien citalopram door meer dan een iso-enzym van het cytochroom P450-systeem wordt gemetaboliseerd, is het niet waarschijnlijk dat remming van een enkel cytochroom P450-iso-enzym door andere geneesmiddelen de klaring van citalopram aanzienlijk zal verminderen als gevolg van compensatie door een ander iso-enzym. Daarom is het zeer onwaarschijnlijk dat gelijktijdige



toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk tot farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen leidt.

#### *Cimetidine*

Cimetidine (een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de steady-state-plasmawaarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol (een CYP2C19-remmer) 30 mg eenmaal daags leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer deze middelen tegelijk met CYP2C19-remmers worden gebruikt (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol en ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de monitoring van bijwerkingen bij gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Ketoconazol*

Co-administratie met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

#### *Voedsel*

Er zijn geen meldingen van beïnvloeding van de absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram door voedsel.

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

##### *Metoprolol*

Voorzichtigheid is geboden indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6 en die een smalle therapeutische index hebben, bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon en metoprolol (gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CNS en voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. In een farmacokinetisch/farmacodynamisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers werd een verdubbeling van de metoprololspiegel waargenomen tussen citalopram (steady state) en metoprolol (toevoeging van een enkele dosis) zonder een statistisch significante verhoging van het effect van de enkele dosis metoprolol op de bloeddruk of het hartritme. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

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

##### *Levomepromazine, digoxine, carbamazepine*

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

In een interactieonderzoek met citalopram en carbamazepine (meervoudige dosis) waren er geen aanwijzingen voor een effect van citalopram op de farmacokinetiek van carbamazepine en zijn metaboliet carbamazepine-epoxide.

In een farmacokinetisch interactieonderzoek veroorzaakte citalopram geen verandering in de farmacokinetiek van theofylline, dat in mindere mate door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd dan door CYP2E1 en CYP3A.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (d.w.z. citalopram induceert noch remt P-glycoproteïne).

Een interactiestudie met warfarine en citalopram zou kunnen aantonen dat citalopram waarschijnlijk geen invloed heeft op de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van warfarine.

#### *Desipramine, imipramine*

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram als imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de belangrijkste metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipramine dosis kan nodig zijn.

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

### Zwangerschap

Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 uitkomsten van blootstellingen) duiden niet op malformatieve foeto-/neonatale toxiciteit. Echter, citalopram dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Er zijn gevallen van onttrekkingsyndroom bij pasgeborenen beschreven na het gebruik van SSRI's aan het eind van de zwangerschap. Neonaten wiens moeder tot in de late stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, citalopram hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de late stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademnood, cyanosis, apnoe, toevallen, temperatuurinstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, spierhypertonie, spierhypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de 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 neonaat (PPHN, ook wel persisterende pulmonale hypertensie genoemd) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 pasgeborenen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 pasgeborenen 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 gaat over in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen, of alleen milde bijwerkingen zijn geobserveerd bij zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind. Voorzichtigheid wordt geadviseerd. Indien behandeling met citalopram noodzakelijk wordt geacht, moet stopzetting van de borstvoeding worden overwogen.

### 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 case reports met betrekking tot sommige SSRI's is gebleken 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 een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Psychotrope geneesmiddelen kunnen de oplettendheid en het reactievermogen verminderen. Dit kan een gevolg zijn van de aandoening of van de geneesmiddelen of van een combinatie van beide. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat deze effecten kunnen optreden en dat hun rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan worden verminderd. De patiënt moet worden aangeraden niet te werken zonder vaste greep.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gezien bij citalopram zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste twee weken van de behandeling en nemen gewoonlijk aanzienlijk af naarmate de depressie verbetert.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: overmatig zweten, droge mond, insomnie, somnolentie, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.

Bijwerkingen die bekend zijn voor SSRI's en/of ook zijn gemeld voor citalopram, hetzij uit dubbelblind placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij  $\geq 1\%$  van de patiënten of in de postmarketing fase worden hieronder per orgaanklasse en frequentie vermeld.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtsverlies
	Soms	Toegenomen eetlust, gewichtstoename
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie, verminderde libido, angst, zenuwachtigheid, verwarde toestand, abnormale dromen, concentratieproblemen, orgasmestoornis bij de vrouw
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinaties, manie, euforie
	Niet bekend	Paniek aanval, nachtelijk bruxisme, rusteloosheid, zelfmoordgedachten, suïcidaal gedrag <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie, insomnie, hoofdpijn, tremor
	Vaak	Smaakstoornissen, paresthesie, duizeligheid, aandachtsstoornissen, EPS-stoornissen
	Soms	Syncope, toevallen
	Zelden	Serotonine syndroom (zie rubriek 4.4), Grand mal convulsie, dyskinesie, psychomotore onrust/acathisie (zie rubriek 4.4)

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
	Niet bekend	Bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Vaak	Visuele stoornissen
	Soms	Mydriasis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
	Soms	Bradycardie
	Niet bekend	QT verlengd in ECG, ventriculaire aritmie inclusief Torsade de Pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie posturaal
	Zelden	Bloeding
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Geeuwen, rhinitis
	Soms	Hoest, kortademigheid
	Niet bekend	Bloedneus
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid, constipatie
	Vaak	Diarree, braken, dyspepsie, flatulentie, toegenomen speekselvorming, abdominale pijn
	Niet bekend	Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale hemorrhagie)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietest abnormaal
	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Vaak	Pruritus, huiduitslag
	Soms	Purpura, fotosensitiviteit, urticaria, alopecia
	Zelden	Ecchymose
	Niet bekend	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, falende zaadlozing
	Soms	Vrouwen: menorrhagie
	Niet bekend	Verhoogde prolactinespiegel Vrouwen: Metrorragie, postpartumbloeding <sup>2</sup> Mannen: Priapisme, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Vermoeidheid, verstoorde algemene toestand, apathie, koorts
	Soms	Oedeem

<sup>1</sup>Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen 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 en 4.6).

#### *Verlenging van het QT-interval*

In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief Torsade de Pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

#### *Botfracturen*

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 onbekend.

### *Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met citalopram*

Het staken van behandeling met citalopram (zeker wanneer abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelf limiterend, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met citalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubrieken 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 betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen was ook sprake van ander geneesmiddel- of alcoholgebruik. Fatale meldingen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

### Symptomen

De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij een overdosis 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, cyanose, zweten, hyperventilatie, atriale en ventriculaire aritmie, en rbdomyolyse. Er zijn sterfgevallen gemeld.

### Behandeling

Er is geen antidotum. De luchtwegen moeten vrijgehouden worden en er moet gezorgd worden voor voldoende zuurstoftoevoer en ademhaling. Als het bewustzijn wordt aangetast, moet de patiënt worden geïntubeerd. Maagspoeling, en het gebruik van geactiveerde kool en ander osmotisch werkend laxemiddel (zoals natriumsulfaat) dienen te worden overwogen. Maagspoeling moet zo snel mogelijk na orale inname worden uitgevoerd. Het bewaken van de hartfunctie (ECG) en vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische ondersteuning.

Monitoren van het ECG wordt geadviseerd in het geval van overdosering bij patiënten met hartfalen/bradyartimieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverinsufficiëntie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva; Selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N06AB04

### Werkingsmechanisme

Citalopram heeft een sterk remmende werking op de opname van 5 hydroxytryptamine (5-HT, serotonine). Citalopram is een zeer selectieve serotonineheropnameremmer met geen, of minimaal effect op de noradrenaline (NA), dopamine (DA) en gamma-aminoboterzuur (GABA) opname. Langdurige behandeling leidt niet tot de ontwikkeling van tolerantie.

Citalopram heeft geen of zeer lage affiniteit voor een serie aan receptoren waaronder 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DAD<sub>1</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoceptoren en histamine H<sub>1</sub>, benzodiazepine en opioïde receptoren, en muscarine cholinerge receptoren.

De actieve metabolieten van citalopram zijn, evenals citalopram, SSRI's, zij het met een lagere potentie en selectiviteit. De metabolieten leveren geen bijdrage aan het therapeutische effect.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Citalopram onderdrukt, net als tricyclische antidepressiva, andere SSRI's en MAO-remmers, de REM-slaap en verlengt de diepe slaap. Dit wordt beschouwd als een indicatie van een antidepressieve werking.

Hoewel citalopram zich niet bindt aan opioïde receptoren, wordt het pijnstillende effect van veelgebruikte opioïde pijnstillers versterkt.

Cognitieve en psychomotorische vermogens worden door citalopram niet aangetast. Alleen en ook in combinatie met alcohol heeft citalopram geen of slechts minimale sedatieve eigenschappen.

In studies met gezonde vrijwilligers had citalopram geen effect op de serumniveaus van groeihormoon.

Citalopram kan de prolactinespiegel verhogen. Dit komt door een prolactine-stimulerend effect van serotonine.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Citalopram wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening, onafhankelijk van voedselinname (T<sub>max</sub> gemiddeld 3 uur). De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 80%.

### Distributie

Na absorptie, bedraagt het verdelingsvolume ongeveer 12-17 l/kg. De plasma-eiwitbinding van citalopram en haar belangrijkste metabolieten bedraagt minder dan 80%.

### Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en een inactief gedeamineerd propionzuur-derivaat. De actieve metabolieten zijn, evenals citalopram, SSRI's, zij het in mindere mate. Onveranderd citalopram is de meest voorkomende vorm in het plasma. De plasmaconcentraties van demethylcitalopram, didemethylcitalopram zijn gewoonlijk respectievelijk 30-50% en 5-10% van de plasmaconcentratie van citalopram. De biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram vindt plaats door CYP2C19 (ongeveer 60%), CYP3A4 (ongeveer 30%) en CYP2D6 (ongeveer 10%).

### Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd (T<sub>1/2</sub>) is ongeveer 1½ dag. De plasmaklaring na systemische toediening (Cl<sub>s</sub>) is ongeveer 0,3-0,4 l/min. en de plasmaklaring na orale toediening (Cl<sub>oral</sub>) is ongeveer 0,4 l/min.

Citalopram wordt voor 85% door de lever en voor 15% door de nieren uitgescheiden. 12-23% van de dagelijkse dosis wordt 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.

### Lineariteit

De farmacokinetiek is lineair. Steady-state plasmaconcentraties worden na 1-2 weken bereikt. Na orale toediening van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l (165-405 nmol/l).

### Oudere patiënten (>65 jaar)

In oudere patiënten is een verlengde eliminatie-halfwaardetijd (1,5-3,75 dagen) en een verminderde klaring (0,08-0,3 l/min) ten gevolge van een verminderd metabolisme aangetoond. Steady-state plasmawaarden waren ongeveer twee keer zo hoog bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten die werden behandeld met dezelfde dosis.

### Leverinsufficiëntie

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd en plasmaconcentraties zijn een factor twee hoger dan bij een normale leverfunctie.

### Nierinsufficiëntie

De eliminatie van citalopram verloopt iets trager bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Er is op dit moment geen ervaring over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

### Polymorfisme

Er is waargenomen dat bij personen met een verminderde CYP2C19-functie (slechte metaboliseerders) de plasmaconcentraties van citalopram tot tweemaal zo hoog zijn als bij personen met een hoge stofwisseling (extensieve metaboliseerders). Bij personen met een verminderde CYP2D6-functie werd geen significante verandering in de plasmaconcentratie waargenomen. Patiënten met een verminderd metabolisme via CYP2C19 moeten uit voorzorg worden behandeld met een initiële dosis van 10 mg per dag (zie rubriek 4.2).

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

Op basis van de conventionele veiligheidsfarmacologische studies, studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen de preklinische gegevens niet op bijzondere gevaren voor de mens. Bij onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat werd in verschillende organen een fosfolipidose waargenomen. Dit effect, dat bekend is voor verscheidene lipofiele amines, was omkeerbaar en ging niet gepaard met morfologische en functionele effecten. De klinische relevantie is onduidelijk.

Embryotoxiciteitsstudies toonden skeletafwijkingen aan bij ratten na hoge maternale toxische doses. Deze effecten kunnen mogelijk een gevolg zijn van farmacologische activiteit of een indirect effect van maternale toxiciteit. Peri- en postnatale studies toonden een verminderde overleving van de nakomelingen tijdens de lactatie. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen, en afwijkingen in het sperma veroorzaakt. In deze studies kregen de dieren doses toegediend die veel hoger waren dan de aanbevolen dosering bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern*

Microkristallijn cellulose

Lactosemonohydraat

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling*

Calciumcarbonaat  
Hypromellose  
Macrogol 6000

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes

Citalopram Aristo 10 mg filmomhulde tabletten:

10, 20, 30, 50, 100, 250 filmomhulde tabletten

Citalopram Aristo 20 mg filmomhulde tabletten:

10, 14, 20, 30, 50, 100, 250 filmomhulde tabletten

Citalopram Aristo 30 mg filmomhulde tabletten:

10, 14, 20, 30, 50, 100, 250 filmomhulde tabletten

Citalopram Aristo 40 mg filmomhulde tabletten:

10, 14, 20, 30, 50, 100, 250 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlijn  
Duitsland

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

Citalopram Aristo 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 129927
Citalopram Aristo 20 mg filmomhulde tabletten	RVG 129928
Citalopram Aristo 30 mg filmomhulde tabletten	RVG 129929



Citalopram Aristo 40 mg filmomhulde tabletten RVG 129930

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 maart 2024