

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram AB 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (in de vorm van citalopramhydrobromide).

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat

Elke filmomhulde tablet bevat 45,72 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gemerkt met 'A' aan de ene zijde en '0' en '6' met een breukstreep ertussen aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Depressieve episode.

Paniekstoornis met of zonder agorafobie.

Obsessieve compulsieve stoornis (OCS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Depressieve episode:

De begin dosis is 20 mg/dag (1 tablet van 20 mg). Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt en de ernst van de depressie kan de dosis na 2 weken verhoogd worden tot maximaal 40 mg (2 tabletten van 20 mg).

Behandelingsduur

Het antidepressief en stemmingsverbeterend effect treedt meestal op na 2 à 4 weken behandeling. Een behandeling met antidepressiva is symptomatisch en zal daarom gedurende een voldoende lange tijd worden aangehouden; meestal tot 6 maanden na het herstel teneinde herval te voorkomen. Bij patiënten met recurrenente depressies kan de duur van de onderhoudsbehandeling tot één jaar of langer worden voortgezet, teneinde recidieven van depressieve episodes te voorkomen.

Paniekstoornis met of zonder agorafobie:

Starten met een enkelvoudige dosis van 10 mg per dag (½ tablet van 20 mg). Na een week wordt de dosis opgedreven tot 20 mg/dag (1 tablet van 20 mg). De optimale dosering is gewoonlijk 20-30 mg per dag (1 tot 1½ tablet van 20 mg). Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis opgedreven worden tot een maximum van 40 mg/dag (2 tabletten van 20 mg).

Behandelingsduur

De maximale doeltreffendheid van citalopram in de behandeling van paniekstoornissen wordt bereikt na

ongeveer 3 maanden. De respons blijft behouden tijdens het verderzetten van de behandeling.

Obsessieve compulsieve stoornis:

Een begin dosis van 20 mg per dag wordt aangeraden. Volgens klinische beoordeling mag, indien nodig, de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag (2 tabletten van 20 mg).

Behandelingsduur

Een begin van effect in de behandeling van OCS is te verwachten na 2 tot 4 weken behandeling, met verdere verbetering in functie van de tijd.

Bejaarden (>65 jaar)

Bij patiënten ouder dan 65 jaar zal men de helft van de aanbevolen dosis toedienen, vb. voor de tabletten 10 mg per dag (½ tablet van 20 mg) tot maximaal 20 mg per dag (één tablet van 20 mg).

Pediatrische patiënten

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

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2)

Verminderde leverfunctie

Patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zullen de behandeling beginnen met een dosis van 10 mg/dag voor de tabletten (½ tablet van 20 mg) gedurende de eerste 2 weken. Afhankelijk van de individuele respons, kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 20 mg per dag. Voorzichtigheid en een zeer zorgvuldige dosisopbouw zijn aangewezen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Trage metaboliseerders van het iso-enzym CYP 2C19

Een startdosis van 10 mg per dag tijdens de eerste twee weken van behandeling wordt aangeraden voor patiënten die gekend zijn als trage metaboliseerders van het iso-enzym CYP 2C19. De dosis mag verhoogd worden tot een maximum van 20 mg per dag in functie van de individuele respons (zie rubriek 5.2).

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van behandeling

Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. Bij het staken van de behandeling met citalopram moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op mogelijke ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 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 dosering of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosering, echter in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

De tabletten worden eenmaal daags toegediend en mogen op om het even welk moment van de dag, ongeacht de maaltijden, ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

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

MAO-remmers (mono-amino-oxidase inhibitoren)

Citalopram mag niet worden voorgeschreven voor patiënten die worden behandeld met mono-aminooxidase inhibitoren (MAOI). Dit geldt eveneens voor selegiline aan een dosis van meer dan 10 mg per dag.

Citalopram mag slechts gestart worden 14 dagen na het stopzetten van een behandeling met irreversibele MAOI. Voor reversibele MAOI, moet de wachttijd gerespecteerd worden zoals voorgeschreven in de bijsluiter van dit product.

Na het stoppen van de inname van citalopram, moet een wachttijd van 7 dagen gerespecteerd worden

alvorens te starten met een behandeling met MAOI (zie rubriek 4.5)

Citalopram is tegenaangewezen in combinatie met linezolide, tenzij de maatregelen genomen worden voor een nauwgezette opvolging en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)

Citalopram is tegenaangewezen bij patiënten met een gekende QT-verlenging of een congenitaal lang QT-syndroom.

Citalopram is tegenaangewezen bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen gekend om het QT-interval te verlengen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor informatie over de behandeling van ouderen en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en patiënten met een langzaam CYP2C19-metabolisme, zie rubriek 4.2.

Pediatrische patiënten

Dit middel dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo.

Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door inadequate afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van SSRI's en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risicogroep te zijn.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering hiervan

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 in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor citalopram wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een verhoogd risico van aan zelfmoord verwante gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn bij een ernstige depressieve stoornis. Daarom dienen dezelfde voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis als bij behandeling van patiënten met andere psychiatrische 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 placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

Acatheisie/psychomotore onrust

Het gebruik van SSRIs/SNRIs is geassocieerd met de ontwikkeling van acatheisie, 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 behandeling. Het verhogen van de dosis in patiënten met deze symptomen kan schadelijk zijn.

Manie

Bij patiënten met een manisch-depressief ziektebeeld kan een verschuiving naar de manische fase plaatsvinden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt bij patiënten bij wie een manische fase intreedt.

Convulsies

Convulsies zijn een potentieel risico bij antidepressiva.

De toediening van het geneesmiddel moet worden gestaakt bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt. SSRI's moeten vermeden worden bij patiënten met een onstabiele epilepsie en patiënten met een gecontroleerde epilepsie moeten van nabij worden gevolgd. Neemt de frequentie van de convulsies toe, dan moet de handeling met citalopram worden gestopt.

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.

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen, werd een serotonine syndroom gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met een SSRI. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kunnen wijzen op het optreden van dit syndroom. De inname van citalopram moet onmiddellijk gestaakt worden en een symptomatische behandeling moet ingesteld worden.

Serotonerge geneesmiddelen

Citalopram mag niet gelijktijdig gebruikt worden met geneesmiddelen met een serotonerg effect zoals triptanen (waaronder sumatriptan en oxitriptan), opioïden (waaronder tramadol) en tryptofaan.

Hemorragie

Er zijn meldingen van een verlengde stollingstijd en abnormale bloedingen, zoals ecchymosen, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere bloedingen van de huid of slijmvliezen bij de inname van SSRI's. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten die SSRI's innemen, zeker bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die actieve bestanddelen bevatten die de werking van bloedplaatjes beïnvloeden of die het risico op bloedingen verhogen. Dit geldt eveneens voor patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingen (zie rubriek 4.5).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Daar de klinische ervaring met gelijktijdige toediening van SSRI's en ECT beperkt is, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Sint-Janskruid

Ongewenste effecten kunnen frequenter voorkomen indien citalopram gelijktijdig gebruikt wordt met plantaardige bereidingen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Citalopram en Sint-Janskruid dienen daarom niet gelijktijdig gebruikt te worden.

Discontinueringssymptomen die werden waargenomen bij het stoppen van de behandeling

Discontinueringssymptomen komen vaak voor bij het stoppen van de behandeling, vooral bij het abrupt

stoppen (zie rubriek 4.8). De ongewenste effecten na het stopzetten van de actieve behandeling vastgesteld in een klinische studie ter preventie van herval, werden gezien bij ongeveer 40% van de patiënten ten opzichte van 20% van de patiënten die de behandeling verderzetten.

Het risico op discontinueringssymptomen kan afhankelijk zijn van verscheidene factoren, waaronder de duur en de dosis van de behandeling alsook de snelheid van de dosisverlaging. De vaakst gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, doch bij sommige patiënten kunnen ze ernstig in intensiteit zijn.

Gewoonlijk treden ze op tijdens de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling, maar zeer zelden werden symptomen van die aard gerapporteerd bij patiënten die onopzettelijk een dosis hadden overgeslagen.

Over het algemeen zijn deze symptomen van voorbijgaande aard en verdwijnen gewoonlijk binnen de 2 weken, doch bij sommige patiënten kunnen ze aanhouden (2-3 maanden of meer). Om die reden is het aan te raden, wanneer men de behandeling wil stoppen, citalopram geleidelijk af te bouwen over een periode van enkele weken of maanden, volgens de nood van de patiënt (zie: “Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten van de behandeling”, rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (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.

Psychose

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

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 hartziekten (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 moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, dient een ECG overweging 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.

Kamerhoekblok-glaucoom

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, resulterend in verhoogde intra-oculaire druk en kamerhoekblok-glaucoom. Citalopram AB moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met kamerhoekblok-glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Excipiënten

Lactose monohydraat

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

Citalopram AB bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspirone.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers

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

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer) gebruikten, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers moclobemide en linezolide, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en begonnen met een MAO-remmer.

Sommige gevallen uiten zich met kenmerken die lijken op het serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie van de werkzame stof met een MAO-remmers zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel met mogelijks snelle veranderingen in de levensparameters, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwarring, geïrriteerdheid en uitzonderlijke agitatie die kan evolueren in 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 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-anti-aritmica, 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).

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 toename 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

Selegiline (selectieve MAO-B remmer)

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

Serotonerge geneesmiddelen

Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in klinische studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met lithium. Echter, er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van

citalopram met deze geneesmiddelen. Zoals gebruikelijk dient de lithiumspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen bv. opioïden (waaronder tramadol) en triptanen (waaronder sumatriptan en oxitriptan) kan leiden tot een versterking van 5-HT geassocieerde effecten. Zolang geen bijkomende informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Sint-Janskruid

Farmacodynamische interacties tussen SSRI's en het kruidengeneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

Hemorragie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld atypische antipsychotica) die het risico van bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er zijn geen klinische studies die de risico's en baten van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsieve therapie en citalopram vaststellen (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties zijn aangetoond tussen citalopram en alcohol. Toch wordt de combinatie van citalopram en alcohol afgeraden.

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).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

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

Farmacokinetische interacties

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende iso-enzymen van het cytochroom P450 systeem; CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram door meer dan één CYP wordt gemetaboliseerd, betekent dat remming van de biotransformatie minder waarschijnlijk is, omdat remming van één enzym kan worden gecompenseerd door een ander enzym. Daarom is de gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk zeer waarschijnlijk een kleine kans om farmacokinetische geneesmiddelen interacties te veroorzaken.

Voedsel

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

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazole (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interactie aan (zie ook hierboven).

Cimetidine (een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de gemiddelde steady-state-waarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Een dosisvermindering kan aangewezen zijn.

Voorzichtigheid is geboden wanneer deze middelen tegelijk met CYP2C19-remmers worden gebruikt (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, 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).

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische / farmacodynamische interactie studie, waarin citalopram en metoprolol (een CYP2D6 substraat) gelijktijdig werden toegediend, toonde een verdubbeling aan van de metoprolol concentraties, maar geen statistisch significante stijging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme van gezonde vrijwilligers. Voorzichtigheid is geboden wanneer citalopram en metoprolol samen worden ingenomen. Aanpassing van de doses kan noodzakelijk zijn.

Citalopram en desmethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en enkel zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 vergeleken met andere SSRI's, die gekend zijn als significante remmers.

Levomepromazine, digoxine en carbamazepine

Geen of zeer kleine farmacokinetische wijzigingen zonder klinische significantie, werden waargenomen wanneer citalopram werd toegediend samen met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine, mefenytoïne) CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine en zijn metaboliet carbamazepine epoxide en triazolam).

Geen farmacokinetische interactie werd aangetoond tussen citalopram en levomepromazine of digoxine wat aanduidt dat citalopram het P-glucoproteïne noch inhibeert of induceert.

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram of imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipraminedosering 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 foetale/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. Neonaten wiens moeder tot in de latere 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 latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, convulsies, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, irritabiliteit, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel ontwenningverschijnselen. In een meerderheid van de gevallen, treden de symptomen onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling op.

Uit epidemiologische gegevens is gebleken dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral de late zwangerschap, een hoger risico kan inhouden op aanhoudende longhypertensie (PPHN) bij pasgeborenen. Het

risico werd waargenomen bij ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen op.

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 dosering van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen of lichte bijwerkingen werden waargenomen bij kinderen. Echter, de beschikbare informatie is onvoldoende om het risico voor het kind in te schatten. Voorzichtigheid is aangeraden.

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 een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. Psycho-actieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gezien bij citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen veelal in hevigheid en frequentie af naarmate de behandeling vordert.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: hyperhidrose, droge mond, insomnie, somnolentie, diarree, nausea, en vermoeidheid.

De volgende geregistreerde bijwerkingen van citalopram of SSRI's werden gemeld tijdens klinische studies, > 1% van de patiënten, of sinds het geneesmiddel op de markt is. De frequentie van de bijwerkingen is als volgt: De 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Hypersensitiviteit, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Niet-aangepast antidiuretisch hormoon secretie (SIADH), hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtsverlies
	Soms	Verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Agitatie, libido afgenomen, angst, zenuwachtigheid, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouw), abnormale dromen
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie
	Niet bekend	Paniekaanval, bruxisme, rusteloosheid,

		zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn,
	Vaak	Tremor, paresthesie, duizeligheid, verstoringen in de aandacht
	Soms	Syncope
	Zelden	Grand mal convulsie, dyskinesie, smaakstoornissen
	Niet bekend	Convulsies, serotoninesyndroom, extrapyramidale stoornissen, akathisia, bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis (die kan leiden tot gesloten hoekglaucoom)
	Niet bekend	Visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hart -en bloedvataandoeningen	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT-interval verlengd, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
	Zelden	Bloedingen
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Geeuwen
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, nausea
	Vaak	Diarree, braken, constipatie
	Niet bekend	Maagdarmbloedingen (inclusief rectale bloedingen)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Leverfunctietest abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, alopecia, uitslag, purpura, fotosensitiviteitsreactie
	Niet bekend	Ecchymosis, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, falende zaadlozing
	Soms	Vrouw: menorrhagie
	Niet bekend	Galactorroe, Vrouw: metrorragie, postpartumbloeding ² Man: priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem

Aantal patiënten die citalopram / placebo ontvangen hebben = 1346 / 545

¹ 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).

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

QT-verlenging

Tijdens de post-marketing periode werden gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de pointes gerapporteerd, vooral bij vrouwen, in geval van hypokaliëmie of met een voorafbestaande QT-verlenging of hartziekte (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 (tricyclische antidepressiva) krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Ontwenningsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met een SSRI

Het staken van behandeling met citalopram (zeker wanneer abrupt gestopt wordt) leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, nausea 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 zelflimiterend, echter in sommige individuen kunnen ze ernstig zijn en langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosering 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. 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-interval verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, nausea, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire aritmie.

Behandeling

Er is geen antidotum bekend voor citalopram. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Maagspoeling, osmotisch werkend laxermiddel (zoals natriumsulfaat) en het gebruik van geactiveerd kool dienen te worden overwogen. Indien het bewustzijn verminderd is dient de patiënt geïntubeerd te worden. ECG en vitale functies moeten bewaakt worden.

Controle van het ECG wordt geadviseerd in het geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve serotonineheropnameremmers ATC-code: N06AB04

Werkingsmechanisme

Biochemische- en gedragsstudies hebben aangetoond dat citalopram een krachtige remmer is van de serotonine (5-HT)-heropname. Lange termijn behandeling met citalopram induceert geen gewenning voor de remming van de 5-HT-opname.

Citalopram is een zeer selectieve serotonineheropname remmer (SSRI), die geen, of praktisch geen opnameremmende werking heeft, noch voor noradrenaline (NA), noch voor dopamine (DA), noch voor GABA.

Citalopram heeft geen of een uiterst lage affiniteit voor een reeks receptoren, waaronder 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ en D₂-receptoren, α_1 -, α_2 - en β -adrenoreceptoren, histamine H₁, cholinerge muscarine, benzodiazepine- en opioïde receptoren.

De voornaamste metabolieten van citalopram zijn allen SSRI's, doch minder krachtig en met een lagere selectiviteit. Toch is de selectiviteit van de metabolieten hoger dan deze van vele nieuwere SSRI's. De metabolieten dragen niet bij tot de algemene antidepressieve werking.

Farmacodynamische werkzaamheid

De onderdrukking van de REM-slaap wordt beschouwd als een voorspellende factor voor antidepressieve activiteit.

Evenals met tricyclische antidepressiva, andere SSRI's en MAO-remmers, onderdrukt citalopram de REM-slaap en verhoogt het de "deep slow-wave" sleep.

Niettegenstaande citalopram niet bindt aan opioïde receptoren, versterkt het de antinociceptieve werking van de vaak gebruikte opioïde analgetica.

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde ECG-studie bij gezonde vrijwilligers, was de wijziging van de initiële QTC (Fridericia correctie) 7,5 msec (90% CI 5,9-9.1) bij een dosis van 20 mg/dag en 16,7 msec (90% CI 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

Algemene eigenschappen van de werkzame stof.

Absorptie

De absorptie is nagenoeg volledig en onafhankelijk van voedselinname (de gemiddelde duur tot maximum concentratie (gemiddelde T_{max}) bedraagt 3 uur voor de tabletten). De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 80%.

Distributie

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

Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot het actieve desmethylcitalopram, didesmethylcitalopram, citalopram-N-oxide en een inactief derivaat van gedesamineerd propionzuur. Alle actieve metabolieten zijn eveneens SSRI's, doch zwakker dan het moederbestanddeel. Ongewijzigd citalopram is het dominante bestanddeel in plasma. Biotransformatie van citalopram tot desmethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%).

Eliminatie

De plasma-halfwaardetijd is ongeveer 1½ dag. De plasmaklaring na systemische toediening is ongeveer 0,3 - 0,4 l/min. en de plasmaklaring na orale toediening is ongeveer 0,4 l/min.

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

Lineariteit

Er is een lineaire farmacokinetiek. De steady state plasmaspiegels worden na ongeveer 1 - 2 weken bereikt.

Gemiddelde steady state concentraties van 300 nmol/l (van 165 - 405 nmol/l) worden met een dagdosis van 40 mg bereikt.

Bejaarde patiënten (> 65 jaar)

Door een verminderde metabolisatiesnelheid werden langere halfwaardetijden (1,5 – 3,75 dagen) en lagere klaringswaarden (0,08-0,3 l/min) waargenomen bij oudere patiënten. Steady state waarden lagen ongeveer tweemaal hoger bij ouderen vergeleken met jonge patiënten, behandeld met dezelfde dosis.

Verminderde leverfunctie

Citalopram wordt langzamer uitgescheiden bij patiënten met verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer verdubbeld en de steady state concentraties van citalopram aan een bepaalde dosis zijn ongeveer het dubbele dan bij de personen met een normale leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Citalopram wordt langzamer uitgescheiden bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie, doch zonder belangrijke impact op de farmacokinetiek van citalopram. Gegevens voor de behandeling van patiënten met ernstige verminderde nierfunctie zijn tot op heden niet beschikbaar (creatinineclearance < 20 mL/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dierstudies blijkt dat citalopram, aan een blootstelling ruim boven de humane blootstelling, een vermindering van de vruchtbaarheidsindex en van de zwangerschapsindex teweegbrengt, alsook een terugdringen van het aantal innestelingen en abnormaal sperma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Copovidon
Natriumcroscarmellose
Microkristallijn cellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose 6 cP
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Citalopram AB filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC/PVdC- aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 28, 30, 56, 60, 98 & 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructie

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE597075

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 04/2025

Datum van goedkeuring: 06/2025.