

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram-ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (als hydrobromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ronde, witte tabletten met een breukstreep en diameter van 8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstig depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram moet worden toegediend als een eenmalige orale dosis, 's morgens of 's avonds. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel, maar met vocht.

Na het opstarten van de behandeling hoeft er geen antidepressief effect verwacht te worden gedurende de eerste twee weken. De behandeling moet doorgaan tot de patiënt vrij is van symptomen gedurende 4-6 maanden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar

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

Volwassenen

Citalopram moet elke dag toegediend worden in één orale dosis van 20 mg.

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

Bejaarde patiënten (>65 jaar)

Voor bejaarde patiënten moet de dosis verlaagd worden tot de helft van de aanbevolen dosis, bv. 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximale dosis voor bejaarden is 20 mg/dag.

Verminderde nierfunctie

De dosering hoeft niet te worden aangepast als de patiënt licht tot matig nierfalen heeft. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring lager dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een begindosis van 10 mg per dag in de eerste twee weken van de behandeling is aanbevolen voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 20 mg per dag. Voorzichtigheid en nauwlettende dosistitratie zijn geboden bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een slecht metabolisme door CYP2C19

Een begindosis van 10 mg per dag tijdens de eerste twee weken van de behandeling is aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze slechte metabolisatoren zijn met CYP2C19. De dosis kan verhoogd worden tot maximum van 20 mg per dag, afhankelijk van individuele respons van de patiënt (zie rubriek 5.2).

Ontwenningssymptomen van SSRI's waargenomen als het gebruik wordt gestaakt.

Plotseling stoppen met het gebruik moet vermeden worden. Als de behandeling met citalopram wordt beëindigd, moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van ten minste één tot twee weken om de kans op ontwenningssymptomen te beperken (Zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als onverdraagbare symptomen optreden na een dosisverlaging of bij beëindiging van behandeling, kan worden overwogen om opnieuw de voorgeschreven dosis in te stellen. Vervolgens kan de arts de dosis weer verminderen, maar nog langzamer.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- MAOI's (monoamineoxidaseremmers).
Sommige gevallen vertoonden tekenen die leken op serotoninesyndroom.
- Citalopram mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen, en dit geldt ook voor selegiline bij dagelijkse doses boven 10 mg/dag. Citalopram mag niet worden toegediend gedurende veertien dagen na het stoppen met het gebruik van een onomkeerbare MAO-remmer of voor de periode gespecificeerd na het stoppen van het gebruik van een omkeerbare MAO-remmer (RIMA), zoals ook wordt gesteld in de voorschrijfinformatie van de RIMA. MAO-remmers mogen niet worden ingezet binnen zeven dagen na het stoppen met het gebruik van citalopram (zie rubriek 4.5).
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolid, tenzij er voorzieningen zijn voor nauwlettende observatie en opvolging van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of congenitaal lang QT-syndroom.
- Citalopram is gecontra-indiceerd samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van oudere patiënten, patiënten met een verstoorde nier- of leverfunctie, zie rubriek 4.2.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Antidepressiva dienen 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, niettemin 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.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk te wijten aan het syndroom van onaangepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd gemeld als een zeldzame bijwerking bij het gebruik van SSRI's en dit is over het algemeen omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. Bejaarde vrouwelijke patiënten lijken een hoger risico te lopen.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidedegelerateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidedegelerateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen 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 hoogrisico-patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's werd geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of zorgwekkende rusteloosheid en de noodzaak om te bewegen, die vaak gepaard gaat met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De kans hierop is hoger in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan een dosisverhoging schadelijk zijn.

Manie

Bij patiënten met manisch-depressieve aandoening kan een overgang naar de manische fase optreden. Als de patiënt in een manische fase komt, moet de behandeling met citalopram stopgezet worden.

Toevallen

Toevallen zijn een mogelijk risico bij gebruik van antidepressiva.

De inname van citalopram moet gestaakt worden bij elke patiënt die toevallen ontwikkelt. Behandeling

met citalopram moet vermeden worden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten nauwlettend gevolgd worden. De behandeling met citalopram moet gestopt worden als er een toename is in de frequentie van de toevallen.

Suikerziekte

Bij patiënten met suikerziekte kan de behandeling met een SSRI de controle van de suikerspiegel beïnvloeden. Het kan zijn dat de dosering van insuline en/of orale suikerspiegel-verlagende middelen aangepast moet worden.

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen werd serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI gebruikten. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kan een aanwijzing zijn dat deze toestand zich ontwikkelt (zie rubriek 4.5). De behandeling met citalopram moet onmiddellijk worden gestopt en er moet een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Serotonerge geneesmiddelen

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

Bloedingen

Er zijn meldingen van verlengde bloedingstijd en/of bloedingsafwijkingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere bloedingen in de huid of slijmvliezen met SSRI's (zie rubriek 4.8). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik van werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze de werking van bloedplaatjes beïnvloeden of die het risico van bloeding kunnen vergroten, alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

Elektroshocktherapie (ECT)

Aangezien er weinig klinische ervaring is met gelijktijdige toediening van SSRI's en elektroshocktherapie, is voorzichtigheid geboden.

Sint-Janskruid

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*). Daarom mogen citalopram en Sint-Janskruid niet gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Ontwenningssymptomen waargenomen als de inname wordt gestaakt.

Ontwenningssymptomen bij beëindiging van de behandeling komen vaak voor, vooral als dit plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). In een klinisch onderzoek over recidiefpreventie met citalopram werden bijwerkingen waargenomen na stopzetting van de actieve behandeling bij 40% van de patiënten t.o.v. 20% bij patiënten die citalopram blijven gebruiken.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhangen van verschillende factoren, waaronder de duur en de dosis van de therapie en de snelheid van de afbouw. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (ook paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (ook slapeloosheid en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, beven, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid en visuele stoornissen werden het vaakst gemeld. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op binnen de eerste paar dagen na het beëindigen van de behandeling, maar dergelijke symptomen werden zeer zelden gemeld bij patiënten die onopzettelijk een

dosis hebben overgeslagen. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel sommige personen er langer last van hebben (2-3 maanden of langer). Daarom is het raadzaam dat citalopram geleidelijk over een periode van verschillende weken of maanden wordt afgebouwd, rekening houdend met de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningssymptomen van SSRI's waargenomen als het gebruik wordt gestaakt", rubriek 4.2).

Psychose

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

Verlenging van het QT-interval

Citalopram bleek een dosisafhankelijke verlenging van de QT-interval te veroorzaken. Gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes, werden gemeld tijdens de bewaking na het in de handel brengen, overwegend bij vrouwelijke patiënten, met hypokaliëmie, of met 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 ernstige bradycardie; of bij patiënten met recent acuut myocardinfarct of niet gecompenseerd hartfalen.

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne aritmie en moeten bijgestuurd worden voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening behandeld worden, moet er een ECG overwogen worden voordat de behandeling wordt gestart.

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

Dosistitratie

In het begin van de behandeling kunnen slaperigheid en agitatie optreden. Dosistitratie kan dan nuttig zijn.

Seksuele disfunctie

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

Nauwe-kamerhoek-glaucoom

SSRI's inclusief citalopram kunnen de pupilgrootte beïnvloeden, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect kan de ooghoek doen vernauwen, wat kan leiden tot een verhoogde intraoculaire druk en nauwe-kamerhoek-glaucoom, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe-kamerhoek-glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch niveau werden gevallen van serotoninesyndroom met citalopram en moclobemide en buspiron gemeld.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers

- Gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan leiden tot ernstige bijwerkingen, ook het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).
- Gevallen van ernstige en soms fatale reacties werden gemeld bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer), ook met de onomkeerbare MAO-remmer selegiline en de omkeerbare MAO-remmers linezolid en moclobemide en bij patiënten die recent zijn gestopt met het gebruik van SSRI en overgeschakeld zijn op een MAO-remmer.
- Sommige gevallen vertoonden tekenen die leken op serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie van het werkzame bestanddeel met MAO-remmers omvatten: tremor, hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties in de vitale parameters, veranderingen in de geestestoestand, waaronder verwardheid, irriteerbaarheid en extreme agitatie die kunnen gaan tot delirium en coma (zie rubriek 4.3).

Selegiline (selectieve MAO-B-remmer)

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

Verlenging van het QT-interval

Farmacokinetische en farmacodynamische vergelijkingsonderzoeken tussen citalopram en andere farmaca die het QT-interval verlengen, werden niet uitgevoerd. Een additief effect van citalopram en deze geneesmiddelen kan niet uitgesloten worden. Daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd van citalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA en III, antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bv. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen, vooral halofantrine), sommigen antihistamines (astemizol, mizolastine).

Pimozide

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van pimozide 2 mg aan patiënten behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen veroorzaakte een toename van de AUC en C_{max} van pimozide, hoewel niet systematisch tijdens het hele onderzoek. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram leidde tot een gemiddelde verlenging van het QT_c -interval met ongeveer 10 msec. Er werden interacties opgemerkt bij lage doses pimozide, dus gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide is gecontra-indiceerd.

Combinaties die voorzorgen vereisen voor het gebruik

Serotonerge geneesmiddelen

Lithium, tryptofaan

Er is geen farmacokinetische interactie tussen lithium en citalopram. Er zijn echter meldingen van versterkte effecten als SSRI werden toegediend samen met lithium en tryptofaan. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. De routineopvolging van de lithiumconcentratie moet gewoon worden voortgezet.

Gelijktijdige toediening met serotoninerge geneesmiddelen bv. opioïden (zoals tramadol) en triptanen (zoals sumatriptan en oxitriptan) kan leiden tot een versterking van de effecten op 5-HT.

Tot er aanvullende informatie beschikbaar zal zijn, is gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sint-Janskruid

Tussen SSRI's en het kruidenmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen dynamische interacties optreden, wat leidt tot een versterking van de bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties werden niet onderzocht.

Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten die gelijktijdig behandeld worden met anticoagulantia, geneesmiddelen die de werking van trombocyten beïnvloeden, zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), acetylsalicylzuur, dipyridamol, en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bv. atypische antipsychotica) die het risico van bloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroshocktherapie)

Er zijn geen klinisch onderzoeken die de risico's of baten van het gecombineerd gebruik van elektroshocktherapie (ECT) en citalopram vastleggen (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Er werden geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol is echter niet aan te bevelen.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

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

Geneesmiddelen die de toevalsdrempel verlagen

SSRI kunnen de toevalsdrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere producten die de toevalsdrempel verlagen (bv. antidepressiva (SSRI), neuroleptica (butyrofenonen, thioxanthenen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Farmacokinetische interacties

De biologische transformatie van citalopram in demethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ong. 38%), CYP3A4 (ong. 31%) en CYP2D6 (ong. 31%), isozymen van het cytochroom P450-systeem. Het feit dat citalopram gemetaboliseerd wordt door meer dan één CYP betekent dat er minder kans is op remming van de biologische transformatie omdat de remming van één enzym gecompenseerd kan worden door een ander enzym. Daarom is er weinig kans dat gelijktijdige toediening van citalopram met andere farmaca in klinische praktijk farmacokinetische geneesmiddelinteracties zou produceren.

Voedsel

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

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (krachtige CYP3A4-remmer) heeft de farmacokinetiek van citalopram niet veranderd.

Een farmacokinetisch interactie-onderzoek van lithium en citalopram heeft geen enkele farmacokinetische interacties opgeleverd (zie ook eerder).

Cimetidine

Cimetidine (een gekende enzymenremmer) veroorzaakt een lichte toename in de gemiddelde evenwichtsconcentraties van citalopram. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine.

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol 30 mg éénmaal per dag (een CYP2C19-remmer) leidde tot een matige verhoging (ongeveer 50%) van de plasmaconcentratie van escitalopram. Voorzichtigheid is dus geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-remmers (bv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Het kan zijn dat de dosis aangepast moet worden.

Metoprolol

Vorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van citalopram met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een nauwe therapeutische index hebben, bv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (als gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die inwerken op het CZS die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortryptiline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het kan nodig zijn om de dosis aan te passen. Gelijktijdige toediening met metoprolol leidde tot een verdubbeling van de plasmaconcentratie van metoprolol, maar veroorzaakte geen statistisch significante versterking van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetisch / farmacodynamisch interactie-onderzoek met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een substraat van CYP2D6) heeft gezorgd voor een verdubbeling van de metoprololconcentratie, maar geen statistisch significante toename in het effect van metoprolol op de bloeddruk en de hartslag bij gezonde vrijwilligers.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 vergeleken met andere SSRI's die bekend staan als sterke remmers.

CYP-substraten, levomepromazine, digoxine

Er werd dan ook geen of slechts een geringe verandering zonder klinisch belang waargenomen wanneer citalopram samen werd toegediend met substraten van CYP1A2 (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en de metaboliet carbamazepine-epoxid) en triazolam).

Er werden geen farmacokinetische interacties gevonden tussen citalopram en van digoxine (wat erop wijst dat citalopram ne P-glycoproteïne niet stimuleert en niet remt).

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetische studie werd er geen effect aangetoond op de concentratie van citalopram of imipramine, hoewel de concentratie van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was gestegen. Als desipramine werd gecombineerd met citalopram, werd er een stijging waargenomen van de desipramineplasmaconcentratie. Het kan nodig zijn om de dosis desipramine te verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gepubliceerde gegevens met betrekking tot zwangere vrouwen (meer dan 2.500 blootstellingen) wijzen erop dat er geen malformatieve foeto-/ neonatale toxiciteit is. Citalopram mag echter niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en na een zorgvuldige overweging van de risico's en voordelen.

Observatie van pasgeborenen is nodig als de moeder citalopram blijft gebruiken in de latere stadia van de zwangerschap, vooral tijdens het derde trimester. Plotseling stoppen met het gebruik moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden als de moeder SSRI/SNRI heeft gebruikt in de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsnood, cyanose, apnoe, toevallen, instabiele temperatuur, moeilijkheden bij het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, schrikachtigheid, irriteerbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoeilijkheden. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan het serotonerge effect of aan ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of zeer snel (<24 uur) na de geboorte.

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 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 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 en 4.8).

Borstvoeding

Citalopram wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er wordt geschat dat de zuigeling ongeveer 5% van de naar gewicht gecorrigeerde moederlijke dagelijkse dosis krijgt (in mg/kg). Er werden geen of slechts onbelangrijke voorvallen waargenomen bij zuigelingen. De bestaande informatie schiet echter tekort voor evaluatie van het risico voor het kind. Voorzichtigheid is geboden.

Mannelijke vruchtbaarheid

Gegevens uit dierenexperimenten hebben aangetoond dat citalopram de kwaliteit van sperma kan aantasten (zie rubriek 5.3). Casusmeldingen bij mensen met sommige SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Er werd tot nu toe nog geen weerslag op de menselijke vruchtbaarheid waargenomen.

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

Citalopram heeft een lichte of matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het vermogen om te oordelen en te reageren in dringende situaties verminderen. Patiënten moeten geïnformeerd worden over deze effecten en gewaarschuwd worden dat hun vermogen om een auto te besturen of machines te gebruiken beïnvloed kan zijn.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die worden waargenomen met citalopram zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Ze treden het vaakst op tijdens de eerste week of eerste twee weken van de

behandeling en nemen daarna gewoonlijk af. De bijwerkingen worden weergegeven volgens de voorkeurstermen van MedDRA.

Voor de volgende reacties een werd verband tussen dosis en respons waargenomen: Versterkt transpireren, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.

De tabel toont het percentage van bijwerkingen die in verband gebracht werden met SSRI's en/of citalopram waargenomen bij ofwel $\geq 1\%$ patiënten in dubbelblinde placebocontroleerde onderzoeken of in de periode na het in de handel brengen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); 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	Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Onaangepaste uitscheiding van ADH, hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtsverlies, anorexie
	Soms	Toegenomen eetlust, gewichtstoename
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slaapstoornissen
	Vaak	Rusteloosheid, verzwakt libido, angst, zenuwachtigheid, toestand van verwarring, abnormaal orgasme (vrouwen), abnormale dromen, apathie
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie, euforie
	Zelden	Verhoogd libido
	Niet bekend	Paniek aanvallen, tandenknarsen, rusteloosheid, suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn
	Vaak	Tremor, paresthesie, duizeligheid, aandachtstoornissen, migraine, smaakverandering, gestoorde concentratie, amnesie
	Soms	Syncoop
	Zelden	Convulsies, grand mal, dyskinesie, smaakstoornissen, serotoninesyndroom

	Niet bekend	Convulsies, extrapiramidale stoornis, acathisie, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Abnormale accommodatie
	Soms	Mydriasis
	Niet bekend	Zichtstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorsuizen
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Zeer zelden	Supraventriculaire aritmie
	Niet bekend	Verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie
	Zelden	Hemorragie
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Gapen, sinusitis, rhinitis
	Zelden	Hoesten
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid
	Vaak	Diarree, braken, constipatie, dyspepsie, buikpijn, winderigheid, toegenomen speekselvorming
	Niet bekend	Gastro-intestinale bloedingen (inclusief rectale bloeding)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Versterkt transpireren
	Vaak	Jeuk
	Soms	Netelroos, alopecia, uitslag, purpura, gevoeligheid voor licht.
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Polyurie, moeilijkheden met het urineren
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, uitblijven van ejaculatie, dysmenorroe
	Soms	Vrouwen: menorrhagie

	Niet bekend	Vrouwen: metrorragie, postpartumbloeding ² Mannen: priapisme, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem
	Zelden	Pyrexie, malaise

¹ Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag werden gemeld tijdens citalopramtherapie of vroeg na de beëindiging 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 en 4.6).

Botbreuken

Epidemiologische studies, in hoofdzaak uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend.

QT-intervalverlenging

Gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes, werden gemeld tijdens de bewaking na het in de handel brengen, overwegend bij vrouwelijke patiënten, met hypokaliëmie, of met bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Ontwenningssymptomen waargenomen als de inname van SSRI wordt gestaakt.

Beëindiging van het gebruik van citalopram (vooral als dit plots gebeurt) leidt meestal tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid en visuele stoornissen werden het vaakst gemeld. Over het algemeen zijn deze licht tot matig en zelfbeperkend van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom is het raadzaam dat de toediening wordt beëindigd met een geleidelijke afbouw als de citaloprambehandeling niet meer nodig 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

Uitgebreide klinische gegevens over overdosering met citalopram zijn beperkt en bij veel gevallen waren gelijktijdige overdoses van andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale gevallen van overdosering van citalopram werden gemeld met citalopram alleen; in de meeste fatale gevallen was er overdosering met concomitante medicatie bij betrokken.

Symptomen

De volgende symptomen werden waargenomen in de gemelde gevallen van overdosering met citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, verlenging van het QT-interval, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, rusteloosheid, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, verlenging van het QRS-interval, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, transpireren, cyanose, hyperventilatie en atrium- en ventrikularitmie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Actieve kool, osmotisch werkende laxantia (zoals natriumsulfaat) en maaglediging moeten worden overwogen. Als het bewustzijn verstoord is, moet de patiënt worden geïntubeerd.

De vitale parameters moeten gevolgd worden. Opvolging van het ECG en vitale parameters is raadzaam bij overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmie, bij patiënten met concomitante medicatie die het QT-interval verlengt, of bij patiënten met een veranderd metabolisme, bv. leverstoornissen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tolerantie voor het inhiberende effect van citalopram op de 5-HT-heropname komt niet voor bij langdurige behandeling. Het antidepressieve effect houdt waarschijnlijk verband met de specifieke inhibitie van de serotonineheropname in hersenneuronen. Citalopram heeft nagenoeg geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram vertoont geen affiniteit, of slechts weinig, voor cholinerge, histaminerge en verschillende adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren. Citalopram is een bicyclisch isobenzofuraanderivaat dat chemisch niet verwant is met tricyclische en tetracyclische antidepressiva of andere beschikbare antidepressiva. De voornaamste metaboliëten van citalopram zijn ook selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel in mindere mate. Er zijn geen meldingen dat de metaboliëten bijdragen aan het algemene antidepressieve effect.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd ECG-onderzoek bij gezonde proefpersonen bedroeg de verandering ten opzichte van de baseline voor de QTc (Fridericia-verbetering) 7,5 msec (90% BI 5,9-9,1) bij 20 mg/dag en 16,7 msec (90% BI 15,0-18,4) bij 60 mg dag/dosis (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel

Absorptie

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

Distributie

Het schijnbare distributievolume is 12-17 l/kg. Citalopram en de metabolieten ervan binden voor minder dan 80% aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd in demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en gedeamineerd propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief.

Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel zwakker dan de moederverbinding.

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

Eliminatie

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

Citalopram wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via de lever (85%), maar ook gedeeltelijk (15%) via de nieren. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12- 23 % ongewijzigd uitgescheiden in de urine. De leverklaring is ongeveer 0,3 l/min en de nierklaring 0,05-0,08 l/min.

De evenwichtsconcentratie wordt bereikt na 1-2 weken. Er werd een lineaire verhouding aangetoond tussen de plasmaconcentratie bij evenwicht en de toegediende dosis. Bij een dosis van 40 mg per dag wordt er een gemiddelde plasmaconcentratie van ongeveer 300 nmol/l bereikt. Er is geen duidelijk verband tussen de plasmaconcentraties van citalopram en de therapeutische respons of bijwerkingen.

Patiëntenkenmerken

Bejaarden (≥ 65 jaar)

Langere halfwaardetijden en lagere klaringswaarden door een trager metabolisme werden aangetoond bij bejaarde patiënten.

Verminderde leverfunctie

Citalopram wordt trager geëlimineerd door patiënten met verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer twee maal zo lang en de evenwichtsconcentraties van citalopram bij een bepaalde dosis zijn ongeveer twee maal zo hoog als bij patiënten met een normale leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie werd er een langere halfwaardetijd en een kleine toename in de blootstelling van citalopram waargenomen. Citalopram wordt trager geëlimineerd, zonder belangrijk effect op de farmacokinetiek van citalopram.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens brachten geen bijzonder risico aan het licht voor mensen, op basis van conventionele studies over veiligheid, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Fosfolipidosis werd waargenomen in verschillende organen na herhaaldelijke toediening bij ratten. Het effect was omkeerbaar na beëindiging van de toediening. Fosfolipidenstapeling werd waargenomen in langdurig experimenteel onderzoek bij dieren met verschillende kation-amfotiele geneesmiddelen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk.

Reproductietoxiciteitstudies bij ratten hebben gewezen op skeletafwijkingen bij de nakomelingen, maar geen verhoogde frequentie van misvormingen. De effecten kunnen verband houden met de farmacologische activiteit of kunnen een onrechtstreeks gevolg zijn van moederlijke toxiciteit. Peri- en

postnatale studies hebben een verminderd overleving aangetoond bij de nakomelingen tijdens de lactatieperiode. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

Gegevens uit dierenexperimenten hebben aangetoond dat citalopram een afname veroorzaakt van de vruchtbaarheidsindex en zwangerschapsindex, van het aantal implantaties en abnormaal sperma bij blootstellingen die veel hoger liggen dan bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Mannitol

Microkristallijn cellulose

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat

Omhulling

Hypromellose

Macrogol 6000

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten verpakt in PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen zijn beschikbaar in verpakkingen van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 en 100 tabletten per doos,

100x1 blisterverpakking met één dosis

HDPE-tablettencontainer met een verzegelde dop van LDPE met een inhoud van 250, 500 filmomhulde tabletten.

HDPE-tablettencontainer met een verzegelde dop van PP met een inhoud van 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE239626 (HDPE-tablettencontainer– dop LDPE)
BE422021 (HDPE-tablettencontainer – dop PP)
BE239635 (blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/07/2002
Datum van laatste verlenging: 24/03/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025