

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Viatris 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat citalopramhydrobromide equivalent aan 20 mg citalopram.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 53,28 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale, normaal convexe, filmomhulde tablet bedrukt met "CM breukgleuf 20" op één kant en "G" op de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstig depressieve episodes.

Behandeling van paniekstoornissen, met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ernstig depressieve episodes

Volwassenen:

Citalopram moet worden toegediend als één orale dosis van 20 mg per dag.

Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt mag de dosering worden verhoogd tot een maximum van 40 mg per dag. In het algemeen treedt er bij patiënten na 2 à 4 weken een verbetering op.

Net als met alle andere antidepressiva moet de dosering gecontroleerd en zo nodig aangepast worden binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling en daarna voor zover dit klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel de kans op bijwerkingen stijgt bij hogere doseringen, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een verhoging van hun dosering tot een maximum van 40 mg per dag (zie rubriek 5.1) indien na enkele weken met de aanbevolen dosering een onvoldoende respons wordt gezien. Aanpassing van de dosering dient zorgvuldig plaats te vinden en op basis van de individuele patiënt, om de patiënt op de laagste doeltreffende dosis te houden.

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 voor een adequate bescherming tegen de mogelijkheid van een terugval.

Paniekstoornis

Volwassenen:

Gedurende de eerste week wordt één orale dosis van 10 mg aanbevolen. Daarna wordt de dosering verhoogd tot 20 mg per dag. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt, mag de dosering worden verhoogd tot een maximum van 40 mg per dag.

Patiënten moeten starten met 10 mg/dag en de dosis moet geleidelijk worden verhoogd in stappen van 10 mg overeenkomstig de respons van de patiënt tot de aanbevolen dosis. Een lage startdosis wordt aanbevolen om de mogelijke verergering van panieksymptomen te beperken die bij deze aandoening in het algemeen vroeg tijdens de behandeling optreedt. Hoewel de kans op bijwerkingen stijgt bij hogere doseringen, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een verhoging van hun dosering tot een maximum van 40 mg per dag (zie rubriek 5.1) indien na enkele weken met de aanbevolen dosering een onvoldoende respons wordt gezien. Aanpassing van de dosering dient zorgvuldig plaats te vinden en op basis van de individuele patiënt, om de patiënt op de laagste doeltreffende dosis te houden.

De maximale werkzaamheid van citalopram bij de behandeling van paniekstoornis wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt, kan het nodig zijn om enkele maanden of langer door te gaan met de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid beschikbaar uit klinische studies van meer dan 6 maanden.

Ouderen (> 65 jaar)

Bij oudere patiënten moet de dosering worden verlaagd tot de helft van de aanbevolen dosering, bijv. 10-20 mg per dag. De aanbevolen startdosing is 10 mg per dag. De aanbevolen maximumdosing is 20 mg per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van citalopram zijn niet aangetoond bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Daarom mag citalopram niet gebruikt worden in deze populatie (zie rubriek 4.4).

Verzwakte leverfunctie:

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie wordt een startdosing van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt mag de dosering worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag. Voorzichtigheid is geboden en de dosering moet zorgvuldig worden verhoogd bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie. Deze patiënten moeten klinisch gemonitord worden (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie:

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met licht tot matig nierfalen. Er is geen informatie beschikbaar in geval van ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/minuut). Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige nierstoornis (zie rubriek 5.2).

Slechte metaboliseerders met CYP2C19:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze zwakke CYP2C19-metaboliseerders zijn, wordt een startdosing van 10 mg per dag aanbevolen tijdens de eerste twee weken van de behandeling. De dosering mag worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag afhankelijk van de respons van de individuele patiënt (zie rubriek 5.2).

Ontwenningssymptomen waargenomen bij beëindiging van de behandeling met citalopram:

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 beëindiging van de behandeling, kan worden overwogen om opnieuw de voorgeschreven dosis in te stellen. Vervolgens kan de arts de dosis weer verminderen, maar nog langzamer.

Wijze van toediening.

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- *Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)* (zie rubriek 4.4 en 4.5):
Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer), met inbegrip van de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer (RIMA) moclobemide, en bij patiënten die pas een SSRI hadden stopgezet en gestart waren met een MAO-remmer. Sommige gevallen vertoonden kenmerken die leken op een serotoninesyndroom.

Citalopram mag niet worden gegeven aan patiënten die behandeld worden met MAO-remmers, met inbegrip van selegiline, in een dagdosering van meer dan 10 mg/dag. Citalopram mag niet worden gegeven tijdens de eerste veertien dagen na stopzetting van een irreversibele MAO-remmer of na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (RIMA), zoals moclobemide, gedurende de tijd die in de bijsluiter van de RIMA wordt vermeld. MAO-remmers mogen niet worden gestart tijdens de eerste zeven dagen na stopzetting van citalopram (zie rubriek 4.5).

- *5-HT-agonisten:*
De serotoninerge effecten van sumatriptan worden vermoedelijk versterkt door SSRI's. In afwachting van meer informatie is het raadzaam citalopram niet tegelijk met 5-HT-agonisten zoals sumatriptan te gebruiken.
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolid, tenzij er voorzieningen zijn voor nauw toezicht en opvolging van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- Citalopram mag niet concomitant met pimozide worden gebruikt (zie ook rubriek 4.5).
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of een aangeboren 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

Bejaarde patiënten en patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Behandeling van bejaarde patiënten en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, zie rubriek 4.2.

Pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar

Citalopram mag niet gebruikt worden voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2). Zelfmoordgerelateerd gedrag (zelfmoordpogingen en suïcidaal denken) en vijandigheid (overwegend agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in de klinische proeven vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva vergeleken met degenen behandeld met placebo. Als er, op basis van de klinische behoefte, toch beslist wordt om de behandeling in te zetten, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden voor het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken nog langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en ontwikkeling van cognitie en gedrag.

Zelfmoord/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van suïcidaal denken, zelfverminking en zelfmoord (voorvallen die verband houden met zelfmoord). Dit risico houdt aan tot beduidende remissie wordt bereikt. Aangezien er geen verbetering zou kunnen optreden tijdens de eerste paar weken behandeling of langer, moeten patiënten nauwlettend worden gevolgd tot een verbetering wordt waargenomen. De algemene klinische ervaring is dat het risico van zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Andere psychiatrische toestanden waarvoor citalopram wordt voorgeschreven kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op zelfmoordgerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen deze toestanden een co-morbiditeit zijn van depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornissen moeten daarom worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen, of die een significante graad van suïcidale ideatie vertonen vóór het begin van de behandeling is bekend dat ze een hogere kans lopen op suïcidale gedachten of zelfmoordpogingen en zij moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken op antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen wees op een hoger risico op suïcidaal gedrag met antidepressiva dan met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettend toezicht van patiënten en vooral die met een hoog risico is vereist bij deze geneesmiddeltherapie, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten gewaarschuwd worden over de noodzaak om goed te letten op klinische verergering, suïcidale gedragingen of gedachten en ongewone veranderingen in hun gedrag en onmiddellijk medische hulp zoeken als deze symptomen opduiken.

Diabetes

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 suikerspiegelverlagende middelen aangepast moet worden.

Toevallen

Toevallen zijn een mogelijk risico bij gebruik van antidepressiva. 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.

ECT (Electro Convulsie Therapie)

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

Manie

Citalopram moet voorzichtig worden gebruikt door patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Bij patiënten met manisch-depressieve aandoening kan een overgang naar de manische fase optreden. De citaloprambehandeling moet beëindigd worden voor elke patiënt die begint met een manische fase.

Psychose

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

Bloeding

Er zijn meldingen van langere bloedingstijd en/of bloedingsafwijkingen zoals ecchymose, purpura, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere bloedingen van de huid of slijmvliezen met SSRI's (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op citalopram, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden of andere stoffen die het risico kunnen verhogen van bloeding (bv. atypische antipsychotica acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca (NSAID), ticlopidine en dipyridamol) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

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.

Serotoninerge geneesmiddelen

Citalopram mag niet gelijktijdig gebruikt worden met geneesmiddelen met serotoninerge effecten zoals opioïden (bijv. buprenorfine en tramadol), tryptofaan, oxitriptan, sumatriptan of andere triptanen (zie rubriek 4.5).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmers

De combinatie van citalopram met MAO-A-remmers wordt niet aanbevolen wegens het risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5). Voor informatie over concomiterende behandeling met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers, zie rubriek 4.5.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk te wijten aan 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.

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).

Acathisie/psychomotorische onrust

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.

Ontwenningssymptomen bij beëindiging van een behandeling met SSRI's

Ontwenningssymptomen bij beëindiging van de behandeling komen vaak voor, vooral als dit plotseling gebeurt (Zie rubriek 4.2 en 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 (zoals paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid, en visusstoornissen zijn de vaakst gemelde reacties na beëindiging van de behandeling met SSRI's/SNRI's. Over het algemeen waren deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kon de intensiteit 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 rubriek 4.2: "Ontwenningssymptomen waargenomen bij beëindiging van de behandeling").

Verlenging van het QT-interval

Citalopram veroorzaakt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Tijdens de postmarketingperiode zijn gevallen van verlengd QT-interval en ventriculaire ritmestoornissen gerapporteerd waaronder torsade de pointes, vooral bij patiënten van het vrouwelijke geslacht, met hypokaliëmie of een vooraf bestaande QT-verlenging of een andere hartziekte (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

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

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne ritmestoornissen en moeten worden gecorrigeerd voor de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een controle van het ecg worden overwogen voor de behandeling wordt gestart.

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

Als er tekenen van hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling met citalopram, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden afgenomen.

Geslotenhoekglaucoom

SSRI's zoals citalopram kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, dat resulteert in mydriase. Dat mydriatische effect kan de kamerhoek vernauwen, wat tot een hogere intraoculaire druk en een geslotenhoekglaucoom kan leiden, vooral bij patiënten die hiervoor gepredisponeerd zijn. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij

patiënten met een geslotenhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen intensievere angstsymptomen krijgen in het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie gaat gewoonlijk binnen de eerste twee weken na het begin van de behandeling over. Een lage startdosering is aangeraden om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie

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

Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

Monoamineoxidaseremmers (MAOIs)

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

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties werden gemeld bij patiënten op SSRI in combinatie met een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer), inclusief de onomkeerbare MAO-remmer selegiline en de omkeerbare MAO-remmers linezolid en moclobemide (RIMA), en bij patiënten die onlangs gestopt zijn met een SSRI en begonnen zijn met een MAO-remmer.

Sommige gevallen vertoonden tekenen die leken op serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie van de werkzame stof met MAO-remmers omvatten extreme rusteloosheid, stijfheid, tremor, myoclonus, hyperthermie, vegetatieve instabiliteit met sterke schommelingen van de vitale tekens, veranderingen van de mentale toestand, verwardheid, prikkelbaarheid en zelfs delirium of coma (zie rubriek 4.3).

Verlenging van het QT-interval

Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd met citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van citalopram en die geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van citalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en klasse III-antiarritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycine i.v., pentamidine, antimalariamiddelen en meer bepaald halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) enz. is gecontra-indiceerd.

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 QTc-interval met ongeveer 10 msec. Omdat er interacties werden opgemerkt bij lage doses pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

Combinaties die voorzorgen vereisen voor het gebruik

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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotoninerge geneesmiddelen

Lithium en tryptofaan

Er werden geen farmacodynamische interacties gevonden in klinisch onderzoek naar gelijktijdige toediening van citalopram en lithium. Er zijn echter wel meldingen van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend en daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. De routinematige opvolging van de lithiumconcentraties moet voortgezet worden.

Gelijktijdige toediening met serotoninerge geneesmiddelen (bv. opioïden (buprenorfine en tramadol), tryptofaan, oxitriptan, sumatriptan en andere triptanen) kan leiden tot een versterking van de aan 5-HT-agonisten gerelateerde effecten.

Bij combinatie met triptanen is er een kans op coronaire vasoconstrictie en ook hypertensie. 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 4.3 en 4.4).

Sint-janskruid

Dynamische interacties tussen SSRI's en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen optreden en de bijwerkingen doen toenemen (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, fenothiazines, tricyclische antidepressiva) die het risico op bloedingen vergroten (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroshocktherapie)

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

Alcohol

Er zijn geen farmacodynamische en farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. Het wordt echter niet aangeraden om citalopram en alcohol te combineren.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken

Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken omdat die laatste het risico op maligne ritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen

SSRI's kunnen de epilepsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik met andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen zoals antidepressiva (tricyclische antidepressiva, SSRI's), neuroleptica (fenothiazine, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol) (zie rubriek 4.4).

Neuroleptica

Uit de ervaring met het gebruik van citalopram zijn geen klinisch relevante interacties met neuroleptica gebleken. Net zoals met andere SSRI's kan de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie echter niet worden uitgesloten.

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.

Voedsel

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

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (krachtige CYP3A4-remmer) 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 (krachtige remmer van CYP2D6, 3A4 en 1A2) veroorzaakte een matige stijging van de gemiddelde steady-statespiegels van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Een aanpassing van de dosis kan nodig zijn.

Omeprazole en andere CYP2C19 remmers

Gelijktijdige toediening van escitalopram (een actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol 30 mg eenmaal 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. Een dosisverlaging van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de monitoring van bijwerkingen gedurende concomiterende behandeling.

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

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.

Metoprolol en andere CYP2D6 substraten

Voorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van citalopram met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 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 nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het kan nodig zijn om de dosis aan te passen.

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

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Er werd 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 werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen citalopram en levomepromazine, of digoxine, (wat erop wijst dat dat citalopram P-glycoproteïne niet remt en niet induceert).

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetisch onderzoek werd er geen effect aangetoond op de concentratie van citalopram of imipramine, hoewel de concentratie van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, gestegen was. Als desipramine werd gecombineerd met citalopram, werd er een stijging waargenomen van de desipramineconcentratie in het plasma. Het kan nodig zijn om de dosis desipramine te verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootstellingen) wijzen erop dat er geen malformatieve foeto-/ neonatale toxiciteit is. Citalopram mag echter niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij dat klinisch nodig is en uitsluitend na een zorgvuldige afweging van de risico's en baten.

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

De volgende symptomen kunnen bij neonaten optreden als de moeder SSRI/SNRI heeft gebruikt in de latere stadia van de zwangerschap: Ademhalingsnood, cyanosis, apnoe, toevallen, instabiele temperatuur, moeilijkheden bij het voeden, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, schrikachtigheid, irriteerbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoeilijkheden. Deze symptomen kunnen te wijten zijn

aan het serotoninerge effect of aan ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of zeer snel (<24 uur) na de geboorte.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking treden er 1 tot 2 gevallen van PPHN op per 1000 zwangerschappen.

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 in kleine hoeveelheden 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. Indien behandeling met citalopram noodzakelijk wordt geacht, dient stopzetting van de borstvoeding te worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat citalopram de kwaliteit van het sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). In gevalsbeschrijvingen bij de mens met sommige SSRI's werd aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Tot nog toe werd geen invloed op de vruchtbaarheid bij de mens 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. Patiënten die psychotrope medicatie krijgen voorgeschreven, zullen naar verwachting enige algemene aandachts- en concentratiestoornissen vertonen die te wijten zijn aan de ziekte zelf en 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 doorgaans licht en van voorbijgaande aard. Ze treden vooral op tijdens de eerste week of de eerste twee weken van de behandeling en verminderen daarna gewoonlijk. De bijwerkingen worden weergegeven met de MedDRA-voorkeursterm.

Voor de volgende reacties werd een verband tussen dosis en respons waargenomen: versterkt transpireren, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en vermoeidheid, verlenging van het QT-interval.

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 placebogecontroleerde onderzoeken of in de periode na het in de handel brengen.

De frequenties worden gedefinieerd als 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	Vaak:	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						Trombocytopenie
Immuunsyste emaandoenin gen						Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeninge n				Onaangepaste uitscheiding van ADH		

	Zeer vaak	Vaak:	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, gewichtsverlies	Toegenomen eetlust, gewichtstoename	Hyponatriëmie		Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Slaapstoornis	Verstoorde concentratie, verminderd libido, angst, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouwen), abnormale dromen, apathie	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, euforie, manie, verhoogd libido			Paniek aanval (deze symptomen kunnen te wijten zijn aan de onderliggende aandoening), bruxisme, rusteloosheid, suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelsel - aandoeningen	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn, beven, zenuwachtigheid, agitatie, duizeligheid	Paresthesie, duizeligheid, aandachtsstoornis, migraine, smaakstoornis, amnesie	Syncoop, extrapyramidale stoornis, convulsies	Grand-malconvulsie, dyskinesie, serotoninesyndroom, akathisie		Bewegingsstoornissen
Oog-aandoeningen		Visusafwijkingen, mydriasis (die tot acuut nauwhekamerhoekglaucoom kan leiden), zie rubriek 4.4				
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen				
Hartaandoeningen	Palpaties	Tachycardie	Bradycardie			Verlengd QT-interval Ventriculaire ritmestoornissen waaronder torsade de pointes
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie		Bloedingen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum - aandoeningen		Geeuwen, rinitis	Hoesten			Epistaxis
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Droge mond, nausea, constipatie	Diarree, braken, dyspepsie, buikpijn, winderigheid, toegenomen speekselvorming		Gastro-intestinale bloedingen (inclusief rectale bloeding)		

	Zeer vaak	Vaak:	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Lever- en Gal-aandoeningen			Abnormale leverfunctietests	Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Versterkt transpireren	Jeuk	Netelroos, alopecia, uitslag, purpura, gevoeligheidsreactie voor licht	Ecchymose	Angio-oedeem	
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie, gewrichtspijn				
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie				
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Impotentie, ejaculatiestoornis, uitblijven van ejaculatie	Vrouwen: menorrhagie		Galactorroe	Vrouwen: metrorragie, postpartumbloeding ² Mannen: priapisme,
Algemeen Stoornissen en toedieningsproblemen	Astenie	Vermoeidheid	Oedeem, malaise	Pyrexie		

Aantal patiënten: citalopram / placebo = 1.346 / 545

¹Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag werden gemeld tijdens citalopramtherapie of vroeg na de beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Verlenging van het QT-interval

Er zijn gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie waaronder torsade de pointes gemeld tijdens de postmarketingperiode, vooral bij patiënten van het vrouwelijke geslacht, met hypokaliëmie, of met een vooraf bestaande QT-verlenging of een andere hartziekte (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Klasse-effecten (botbreuken)

Epidemiologisch onderzoek, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, wijst op een hoger risico op beenfracturen bij patiënten op SSRI's en TCA's. Het mechanisme achter dit risico is onbekend.

Ontwenningssymptomen waargenomen als de behandeling met SSRI's wordt gestaakt:

Beëindiging van het gebruik van citalopram (vooral als dit plots gebeurt) leidt meestal tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (zoals paresthesie en gevoel van

elektrische schokken), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, duizeligheid, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpaties, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid en visusstoornissen zijn de vaakst gemelde reacties. Over het algemeen waren deze voorvallen licht tot matig en zelfbeperkend van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig optreden. Daarom is het raadzaam dat als de citaloprambehandeling niet meer nodig is, de toediening wordt beëindigd met een geleidelijke afbouw (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.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 overdoseringen 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, duizeligheid, dystonie, cyanose, hyperventilatie, hyperpyrexie, atriale en ventriculaire aritmie, en rhabdomyolyse. Fatale gevallen werden gemeld.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. In geval van verminderd bewustzijn, moet de patiënt geïntubeerd worden en is monitoring van het ecg en de vitale tekenen aanbevolen.

Ecg-monitoring wordt aanbevolen in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die concomitante geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of bij patiënten met een gestoord metabolisme, bijv. leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

Actieve kool, osmotische laxativa (zoals natriumsulfaat) en maagspoeling moeten overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N 06A B04.

Werkingsmechanisme

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

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

In tegenstelling tot veel tricyclische antidepressiva en sommige nieuwere SSRI's heeft citalopram geen of een heel lage affiniteit voor een reeks receptoren, waaronder 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopamine D₁ en D₂ receptoren, α 1-, α 2- en β -adrenoceptoren, histamine H₁, muscarine cholinerge, benzodiazepine- en opiaatreceptoren. Dit in tegenstelling tot veel tricyclische antidepressiva en sommige andere SSRI's. Dit gebrek aan affiniteit voor de receptor werd bevestigd met een reeks functionele *in vitro* tests in geïsoleerde organen alsook functionele *in vivo* tests. Het gebrek aan effecten op de receptoren zou kunnen verklaren waarom citalopram minder van de traditionele bijwerkingen produceert zoals droge mond, blaas en darmstoornissen, troebel zicht, sedatie, cardiotoxiciteit en orthostatische hypotensie.

De voornaamste metabolieten van citalopram zijn allemaal SSRI's, hoewel hun kracht en selectiviteitsratio's lager liggen dan die van citalopram. De selectiviteitsratio's van de metabolieten van citalopram zijn echter hoger dan die van nieuwere SSRI's. De metabolieten dragen niet bij aan het algemene antidepressieve effect.

Farmacodynamische effecten

Net als tricyclische antidepressiva, andere SSRI's en MAO-remmers onderdrukt citalopram de REM-slaap en verlengt het de diepe slow-wave-slaap. Onderdrukking van snelle oogbewegingen (REM) slaap wordt beschouwd als een voorspeller voor antidepressieve activiteit. Hoewel citalopram niet bindt aan opiaatreceptoren, versterkt het het anti-nociceptieve effect van de veel gebruikte opioïde analgetica. Er was een versterking van de hyperactiviteit geïnduceerd door d-amfetaminen na toediening van citalopram.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ecg-studie bij gezonde proefpersonen bedroeg de verandering van het QTc (Fridericiacorrectie) ten opzichte van de beginwaarde 7,5 (90% BI 5,9-9,1) msec met de dosering van 20 mg/dag en 16,7 (90% BI 15,0-18,4) msec met de dosering van 60 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie is bijna volledig en onafhankelijk van de voedselinname (T_{max} gemiddeld 3,8 uur). De orale biobeschikbaarheid is ongeveer 80%.

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V_d)_B is 12 - 17 l/kg. De plasma-eiwitbinding is lager dan 80% voor citalopram en de voornaamste metabolieten.

Biotransformatie

Citalopram wordt omgezet in het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en een inactief gedesamineerd propionzuurderivaat. Alle actieve metabolieten zijn ook SSRI's, hoewel zwakker dan de moederverbinding. Onveranderd citalopram is de dominante vorm in het plasma. De concentratie van desmethylcitalopram en didesmethylcitalopram bedraagt gewoonlijk 30 – 50% of 5 – 10% van de concentratie van citalopram. De biotransformatie van citalopram in desmethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$)_B is ongeveer 1,5 dagen en de systemische plasmaklaring van citalopram (Cl_s) is 0,3 – 0,4 l/min, en de orale plasmaklaring (Cl_{oraal}) is ongeveer 0,41 l/min.

Citalopram wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de lever (85%) en de rest (15%) via de nieren. Ongeveer 12% tot 23% van de dagelijkse dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd citalopram. De (residuele) leverklaring bedraagt ongeveer 0,3 l/min en de nierklaring ongeveer 0,05 – 0,08 l/min.

De kinetiek verloopt lineair. De evenwichtplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 1-2 weken. Gemiddelde concentraties van 300 nmol/l (165 tot 405 nmol/l) worden gehaald bij een dagelijkse dosis van 40 mg. Er is geen duidelijk verband tussen de plasmaconcentraties van citalopram en de therapeutische reactie of bijwerkingen.

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Door 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 jongere patiënten, behandeld met dezelfde dosis.

Leverinsufficiëntie

Citalopram wordt trager geëlimineerd door patiënten met een verzwakte 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.

Nierinsufficiëntie

Citalopram wordt trager geëlimineerd door patiënten met licht tot matig verzwakte nierfunctie, zonder grote weerslag op de farmacokinetiek van citalopram. Er is momenteel nog geen informatie beschikbaar voor de behandeling van patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Polymorfisme

In-vivo-onderzoek bij mensen met een verlaagde activiteit van het CYP2D6-enzym heeft geen relevante verandering in de plasmaconcentratie van citalopram aangetoond. Bij

mensen met een verlaagde activiteit van het CYP2C19-enzym werd een verdubbeling van de plasmaconcentraties van citalopram waargenomen. Bij bekende trage metaboliseerders van CYP2C19 moet daarom uit voorzorg overwogen worden om een startdosis van 10 mg te geven (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Fosfolipidose in verschillende organen werd waargenomen in proeven op toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten. Dit omkeerbare effect is bekend voor verschillende lipofiele amines en werd niet in verband gebracht met morfologische en functionele effecten. De klinische relevantie is niet duidelijk.

In studies naar reproductietoxiciteit bij ratten zijn skeletafwijkingen aangetoond bij het nageslacht, maar geen verhoogde frequentie van misvormingen. De effecten kunnen verband houden met de farmacologische activiteit of kunnen een indirect effect zijn van de moederlijke toxiciteit. Peri- en postnataal onderzoek heeft een lagere overleving aangetoond van de nakomelingen tijdens de borstvoeding. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

In dieronderzoek is gebleken dat citalopram de vruchtbaarheids- en de zwangerschapsindex verlaagt, het aantal inplantingen vermindert en abnormaal sperma veroorzaakt bij blootstelling die ruim hoger is dan die bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Buitenlaag van de tablet

Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Hypromellose (E464)

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/PVdC blisterverpakkingen verzegeld met aluminiumfolie (ook verpakkingen met eenheidsdoses). Verpakkingen met 10, 12, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 of 500 tabletten.

PVC/PVdC blisterverpakkingen verzegeld met aluminiumfolie. Kalenderverpakking met 28 tabletten.

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) tablettencontainers met polypropyleen (PP) doppen. Verpakkingen van 12, 14, 20, 28, 50, 100 of 250 tabletten.

Polypropyleen tablettencontainers met polyethyleen doppen. Verpakkingen van 12, 14, 20, 28, 50, 100 of 250 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE242557 (PVC/PVdC/Alu blisterverpakking)
BE242541 (HDPE tablettencontainer met PP dop)
BE242566 (PP tablettencontainer met PE dop)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2002
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2023