

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram EG 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 20 mg citalopram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episodes van depressie in engere zin.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

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

Bijzondere patiënten

Bejaarde patiënten (> 65 jaar)

Voor bejaarde patiënten dient de dosering tot de helft van de aanbevolen dosering te worden verlaagd, namelijk 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximale dosis voor bejaarden is 20 mg per dag.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde tot middelmatig verminderde leverfunctie is een startdosering van 10 mg per dag gedurende de eerste twee weken van behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosering verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosis titratie wordt aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Trage CYP2C19-metaboliseerders

Voor patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2C19 metaboliseerders zijn, wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot maximum 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij stopzetting

Abrupt stoppen van de therapie moet vermeden worden. Wanneer gestopt wordt met de behandeling met citalopram, moet de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken afgebouwd worden om het risico van onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer onverdraaglijke onthoudingsverschijnselen optreden na een verlaging van de dosering voordat met de behandeling gestopt zal worden, kan overwogen worden de voorheen voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts het afbouwen van de dosis voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

Citalopram dient éénmaal daags te worden toegediend, in de ochtend of in de avond. De tabletten kunnen zowel tijdens als buiten de maaltijd, maar wel met een vloeistof, worden ingenomen.

Behandelingsduur

Een antidepressief effect kan pas na ten minste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is.

Er moet langzaam gestopt worden met Citalopram EG wanneer de behandeling beëindigd wordt. Daarom wordt geadviseerd om bij het beëindigen van de behandeling de dosering geleidelijk over een periode van minimum 1-2 weken af te bouwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers)
Sommige gevallen vertoonden kenmerken gelijkend op het serotoninesyndroom
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), waaronder ook selegiline boven 10 mg/dag, krijgen. Behandeling met citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer worden geïnitieerd. In geval van staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer kan de behandeling met citalopram worden geïnitieerd na de in de SPC genoemde periode voor deze reversibele MAO-remmer. Na het staken van de therapie met citalopram dient ten minste 7 dagen gewacht te worden voordat een behandeling met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.5).
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolid tenzij er mogelijkheden zijn voor nauwlettende observatie en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met pimozide (zie rubriek 4.5)
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of met het aangeboren lange QT-syndroom.
- Het gebruik van citalopram met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Citalopram 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, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale

symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Paradoxaal 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 het begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk te wijten aan het syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie (SIADH), werd zelden gerapporteerd als bijwerking met het gebruik van SSRI's en neemt over het algemeen af na het staken van de behandeling. Vooral bejaarde vrouwelijke patiënten vertonen hiervoor een hoog risico.

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

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

Andere psychiatrische condities waarvoor citalopram wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities samengaan met een majeure depressieve aandoening. Dezelfde voorzorgsmaatregelen als tijdens de behandeling van patiënten met majeure depressie zouden toegepast dienen te worden bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoening

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidedegerelateerde gebeurtenissen of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling in significante mate suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling nauwgezet gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen wees op een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Patiënten en in het bijzonder patiënten met een hoog risico, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is wel in verband gebracht met het ontwikkelen van acathisie, gekenmerkt door een subjectieve onplezierige of verontrustende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak vergezeld met niet stil kunnen zitten of staan. Dit treedt het vaakst op in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis zeer schadelijk zijn.

Manie

Citalopram dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een manie/hypomanie in de anamnese. Het gebruik van citalopram dient te worden gestaakt bij elke patiënt die een manische fase ingaat.

Epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen vormen een mogelijk risico met antidepressiva.

Indien bij de patiënt epileptische aanvallen optreden, moet de behandeling met citalopram worden gestaakt. Behandeling met citalopram dient te worden vermeden bij patiënten met een instabiele vorm van epilepsie en er dient nauwlettend toezicht te worden gehouden op patiënten met een stabiele vorm van epilepsie. De behandeling met citalopram dient te worden gestaakt als er sprake is van een toename in de frequentie van aanvallen.

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de bloedsuikerspiegel doen veranderen. De doseringen van insuline en/of orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen dienen eventueel te worden aangepast.

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

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotoninesyndroom tijdens gebruik van SSRI's. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonie en hyperthermie, kan een aanwijzing zijn voor het ontwikkelen van dit syndroom. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

Serotonerge middelen

Citalopram mag niet gelijktijdig gebruikt worden met geneesmiddelen of voedingssupplementen met serotonerge effecten, zoals triptanen (waaronder sumatriptan), opioïden (waaronder tramadol), oxitropan [ook bekend als 5-hydroxytryptofaan (5-HTP)] en tryptofaan.

Bloedingen

Er zijn meldingen gedaan van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen met SSRI's (zie rubriek 4.8). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij een invloed hebben op de functie van bloedplaatjes, alsmede bij gebruik van andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding kunnen verhogen en in geval van patiënten met bloedingen in de anamnese (zie rubriek 4.5).

Elektroconvulsietherapie (ECT)

Er zijn weinig klinische gegevens bekend van gelijktijdig gebruik van citalopram en elektroconvulsietherapie (ECT). Daarom is voorzichtigheid geboden.

Sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*)

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en sint-janskruidpreparaten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij stopzetting van de SSRI-behandeling

Onthoudingsverschijnselen komen veel voor, wanneer de behandeling beëindigd wordt, vooral als abrupt gestopt wordt (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 van onthoudingsverschijnselen kan van verschillende factoren afhangen zoals de duur van de therapie en de dosis en de mate van dosisreductie. De volgende symptomen zijn in verband hiermee gemeld: duizeligheid, zintuigstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief

slapeloosheid en intense dromen), opwinding of angst, misselijkheid en/of braken, tremors, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is overigens mild van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn.

Ze treden gewoonlijk in de eerste dagen na het stoppen van de behandeling op, maar er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van zulke symptomen bij patiënten die door onoplettendheid een dosis gemist hadden.

Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze meestal binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of meer). Indien overwogen wordt de behandeling te staken, wordt geadviseerd de dosering geleidelijk af te bouwen gedurende meerdere weken of maanden naargelang de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2. Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij stopzetting).

Psychose

De behandeling van psychotische patiënten met episodes van depressie kan de psychotische symptomen verhogen.

Verlenging van het QT-interval

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Tijdens de postmarketingperiode zijn gevallen van verlenging van het QT-interval en van ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, gerapporteerd, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en bij patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

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

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met citalopram wordt opgestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening behandeld worden, moet een controle van het ecg overwogen worden alvorens de behandeling wordt opgestart.

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

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.

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van citalopram bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 30 ml/min), wordt afgeraden, omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

In gevallen van leverfunctiestoornissen wordt dosisvermindering aanbevolen (zie rubriek 4.2). Daarnaast dient de leverfunctie nauwgezet te worden gecontroleerd.

Dosistitratie

In het begin van de behandeling kunnen slapeloosheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan nuttig zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

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

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers

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

Gevalen van ernstige en soms fatale reacties zijn beschreven bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamineoxidase (MAO)-remmer, inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline, de reversibele MAO-remmer, linezolid en moclobemide en bij patiënten die pas gestopt waren met een SSRI en waren begonnen met een MAO-remmer.

Sommige gevallen vertoonden een beeld dat leek op het serotoninesyndroom. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAO-remmer zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijke snelle veranderingen in vitale functies, veranderingen in de geestesgesteldheid zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme opwinding die uitloopt op delirium en 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 deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdige toediening van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bv. sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen, meer bepaald halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine), enz., zijn gecontra-indiceerd.

Pimozide

Gelijktijdig toedienen van een 2 mg enkelvoudige dosis pimozide aan patiënten behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een stijging van AUC en C_{max} van pimozide; echter niet constant over het ganse verloop van de studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde stijging van het QT_c interval van ongeveer 10 msec. Tengevolge van de waargenomen interactie bij lage dosis pimozide, is gelijktijdig toedienen van citalopram en pimozide tegenaangewezen.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Selegiline (selectieve MAO-B-remmer)

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie over de gelijktijdige toediening van citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) (een selectieve MAO-B-remmer) heeft geen klinisch relevante interacties aangetoond. Het gelijktijdige gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen van meer dan 10 mg/dag) wordt niet aanbevolen.

Serotonerge middelen

Lithium en tryptofaan

Er is geen farmacokinetische interactie tussen lithium en citalopram. Er zijn echter wel meldingen van versterkte serotonerge effecten wanneer SSRI's werden toegediend in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid wordt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze actieve stoffen. Routineuze controle van het lithiumgehalte moet worden voortgezet zoals gebruikelijk.

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen bijv. opioïden (waaronder tramadol), triptans (waaronder sumatriptan) en serotonerge voedingssupplementen bijv. oxitriptan [ook bekend als 5-hydroxytryptofaan (5-HTP)] en tryptofaan kan leiden tot versterking van de effecten van serotonine 5-HT).

Totdat verdere informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten zoals sumatriptan en andere triptanen ontraden (zie rubriek 4.4).

Sint-janskruid

Dynamische interacties tussen SSRI's en het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen optreden en de bijwerkingen versterken (zie rubriek 4.4). De farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die effect hebben op de functie van trombocyten, zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine en andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines en tricyclische antidepressiva) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

Elektroconvulsietherapie (ECT)

Er zijn geen klinische studies naar de risico's of voordelen van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsietherapie (ECT) en citalopram (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Er werden geen nadelige farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter 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 drempel voor epileptische insulten verlagen

SSRI's kunnen de drempel voor epileptische insulten verlagen. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruikt worden, die in staat zijn de drempel voor epileptische insulten te verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva (tricyclische antidepressiva, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Farmacokinetische interacties

De biotransformatie van citalopram tot desmethylcitalopram gebeurt door CYP2C19 (circa 38%), CYP3A4 (circa 31%) en CYP2D6 (circa 31%) iso-enzymen van het cytochroom P-450-systeem. Het feit dat citalopram gemetaboliseerd wordt door meer dan één CYP betekent dat de biotransformatie minder waarschijnlijk geremd wordt omdat de remming van het ene enzym gecompenseerd kan worden door een ander. Gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen veroorzaakt daarom in de klinische praktijk hoogstwaarschijnlijk geen farmacokinetische interacties.

Voedsel

De absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram worden niet beïnvloed door voedsel.

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketonazol (krachtige CYP3A4-remmer) wijzigde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interacties aan (zie ook hoger).

Cimetidine

Cimetidine (een krachtige remmer van CYP2D6, 3A4 en 1A2) veroorzaakte een matige verhoging van de gemiddelde 'steady-state' waarden van citalopram. Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer citalopram samen met cimetidine wordt toegediend. Een dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19-remmer) resulteerde in een matige toename (ongeveer 50%) in de plasmaconcentraties van escitalopram.

Dus is voorzichtigheid geboden, wanneer het gelijktijdig met CYP2C19 remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine wordt gebruikt. Een verlaging van de dosis van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de bijwerkingen gedurende gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer citalopram samen wordt gebruikt met geneesmiddelen die voornamelijk omgezet worden door dit enzym, en die een smalle therapeutische index bezitten, bijv. flecaïnone, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt voor hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het centrale zenuwstelsel, die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortryptiline of antipsychotica als risperidon, thioridazine en haloperidol. Dosisaanpassingen kunnen dan noodzakelijk zijn.

Metoprolol

Gelijktijdige toepassing van metoprolol leidde tot een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol, maar veroorzaakte geen statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 in vergelijking met andere SSRI's die als belangrijke remmers gelden.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Er zijn dus geen veranderingen of slechts zeer kleine veranderingen zonder klinisch belang vastgesteld wanneer citalopram werd toegediend met CYP1A2-substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en metaboliet carbamazepine-epoxide) en triazolam).

Er werd geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat erop wijst dat citalopram het P-glycoproteïne noch induceert noch remt).

Desipramine en imipramine

In een farmacokinetische studie werd geen invloed waargenomen op de plasmaspiegels van citalopram of imipramine, hoewel de spiegels van desipramine (de primaire metaboliet van imipramine) verhoogd waren. Wanneer desipramine gecombineerd wordt met citalopram, werd een verhoging van de plasmaspiegels van desipramine vastgesteld. Een vermindering van de dosis desipramine kan nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Talrijke gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootgestelde gevallen) wijzen niet op misvormende foetale/neonatale toxiciteit. Citalopram mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien klinisch noodzakelijk, rekening houdend met onderstaande aspecten.

Pasgeborenen moeten geobserveerd worden wanneer het gebruik van citalopram voortduurt tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester.

Abrupt stoppen van de behandeling moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen eveneens optreden bij de pasgeborene na gebruik van een SSRI of SNRI door de moeder laat in de zwangerschap: ademhalingsstoornis, cyanose, apneu, stuipen, temperatuurschommelingen, moeilijkheden met het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremoren, gejaagdheid, geprikkeldheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeite om in slaap te komen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door serotonerge effecten of stopzettingsverschijnselen. Meestal beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de geboorte.

Epidemiologische gegevens hebben gesuggereerd dat het gebruik van SSRIs tijdens de zwangerschap, vooral tijdens de eindfase, het risico kan verhogen van persistente pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene (PPHN). Het geobserveerde risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking komt PPHN ongeveer in 1 tot 2 gevallen per 1000 zwangerschappen voor.

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

Borstvoeding

Citalopram wordt via de moedermelk uitgescheiden. Een zogende baby ontvangt naar schatting 5% van de gewichtsafhankelijke dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg). Er werden geen of slechts kleine voorvallen waargenomen bij de kinderen. De bestaande informatie is echter onvoldoende om de risico's voor het kind te beoordelen. Voorzichtigheid wordt aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de kwaliteit van het sperma kan aantasten (zie rubriek 5.3).

Gevallen gerapporteerd bij mensen die bepaalde SSRI's gebruikten, hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is.

Een impact op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nog toe niet waargenomen.

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

Citalopram heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten derhalve worden gewaarschuwd en op de hoogte worden gebracht dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Zij treden het meest op tijdens de eerste week of eerste twee weken van de behandeling en nemen daarna meestal af. De bijwerkingen worden gemeld volgens de voorkeurstermen van MedDRA.

Voor de volgende reacties werd een dosisrespons gemerkt: verhoogd zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en moeheid.

De tabel toont het percentage van bijwerkingen geassocieerd met SSRI's en/of citalopram vastgesteld bij ofwel $\geq 1\%$ van de patiënten in dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken ofwel in de postmarketingperiode. 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen						Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen						Overgevoeligheid, Anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen						Niet-aangepast antidiuretisch hormoon secretie (SIADH), hyperprolactinemie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, gewichtsafname	Verhoogde eetlust, gewichtstoename	Hyponatriëmie		Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Agitatie, verminderde libido, angst, zenuwachtigheid, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouw), abnormale dromen	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie			Paniek aanvallen, bruxisme, rusteloosheid, Suïcidale ideeën, suïcidaal gedrag*,
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie, slapeloosheid, hoofdpijn	Tremor, paresthesieën, duizeligheid, aandachtsstoornissen	Syncope	Convulsies grand mal, dyskinesie, smaakvervorming		Convulsies, serotonine syndroom, extrapiramidale stoornis, acathisie, bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen			Mydriasis			Gezichtsstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus				
Hartaandoeningen			Bradycardie, tachycardie			QT-verlengd op cardiogram, ventriculaire aritmieën waaronder Torsades de pointes ¹
Bloedvat-aandoeningen				Hemorragie		Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Geeuwen,				Epistaxis
Maagdarmstelsel-	Droge mond	Diarrree,				Gastro-

aandoeningen		braken, constipatie				intestinale bloeding (waaronder rectale hemorragie)
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis		Abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Toegenomen transpiratie	Pruritus	Urticaria, alopecia, uitslag, purpura, fotosensitivite it			Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Myalgie, artralgie				
Nier- en urine- aandoeningen			Urinaire retentie			
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Impotentie, ejaculatie- stoornissen, afwezigheid van ejaculatie	Menorragie (vrouw)			Galactorroe, vrouwen: metrorragie, Postpartum bloedingen** mannen: priapisme.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Moeheid, pyrexie				

* Gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met citalopram of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

QTverlenging

Tijdens de post-marketing periode werden gevallen van QTverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de pointes gerapporteerd, vooral bij vrouwen, in geval van hypokaliëmie of met een voorafbestaande QTverlenging of hartziekte (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1)

Botbreuken

Epidemiologische studies, hoofdzakelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, wijzen op een verhoogd risico op beenfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's toegediend krijgen. Het mechanisme dat dit risico teweegbrengt is niet gekend.

Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij stopzetting van de SSRI-behandeling

Het stoppen van de behandeling met SSRI's/SNRI's (in het bijzonder wanneer abrupt wordt gestopt) leidt vaak tot onthoudingsverschijnselen. De meest frequent gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), opwinding of angst, misselijkheid en/of braken, tremors, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en zichtstoornissen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is mild tot matig en zelflimiterend van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of langer duren. Daarom wordt geadviseerd de dosering geleidelijk af te bouwen als de behandeling met citalopram niet langer 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

De gedetailleerde klinische gegevens over een overdosering van citalopram zijn beperkt en bij vele gevallen is er sprake van een gelijktijdige overdosering van andere middelen/alcohol. Fatale gevallen van een citalopramoverdosering werden gerapporteerd met citalopram alleen, maar het merendeel van de fatale gevallen betrof een overdosering met gecombineerde medicaties.

Symptomen

De volgende symptomen werden vastgesteld bij een overdosering van citalopram: convulsie, tachycardie, somnolentie, QT-verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundle branch block, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, transpiratie, cyanosis, hyperventilatie, en atriale en ventriculaire aritmie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen dient te worden overwogen. Bij verminderd bewustzijn dient te worden geïntubeerd. Er wordt geadviseerd toezicht te houden op de vitale functies.

Ecg-monitoring wordt aangeraden in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en bij patiënten met een gewijzigd metabolisme, bv. een verminderde leverfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC code: N06AB04

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tolerantie ten aanzien van de remmende werking op de opname van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram. De antidepressieve werking hangt vermoedelijk samen met de specifieke remming van de serotonine-opname in de hersenneuronen.

Citalopram heeft vrijwel geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram vertoont geen of slechts geringe affiniteit voor cholinerge, histaminerge en een verscheidenheid aan adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Citalopram is een bicyclisch isobenzofuraanderivaat en is chemisch niet verwant aan tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva. De voornaamste metabolieten van citalopram zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate. Voor zover bekend leveren de metabolieten geen bijdrage tot het therapeutisch effect.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeamineerde propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate.

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

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd 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.

Steady-state concentraties worden na 1-2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l. Er is geen eenduidige relatie aangetoond tussen de citalopram plasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Kenmerken bij patiënten

Bejaarden (≥ 65 jaar)

Langere plasmahalfwaardetijden en een geringere klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn gevonden bij oudere personen.

Leverinsufficiëntie

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo groot en de steady-state plasmaconcentratie ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

Nierinsufficiëntie

De eliminatiehalfwaardetijd van citalopram is groter bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie en een kleine toename in de spiegels van citalopram is waargenomen. De eliminatie van citalopram verloopt trager, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Tijdens rattenstudies trad bij herhaaldelijke toediening van een toxische dosering fosfolipidose in verschillende organen op. Dit reversibele effect is ook bekend van lange termijn studies in vele andere cation-amphofiele geneesmiddelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk. Reproductietoxiciteitstudies bij ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij het nageslacht, maar geen toegenomen frequentie van misvormingen. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Peri- en postnatale studies lieten een verminderde overleving in het nageslacht zien tijdens de lactatie. Het mogelijke risico bij de mens is onbekend.

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de vruchtbaarheids- en zwangerschapsindex en het aantal innestelingen vermindert, alsook abnormaal sperma induceert na blootstelling die veel hoger is dan het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVDC/Al blisterverpakking: 5 jaar
HDPE-tablettencontainer: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakt in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen, beschikbaar in verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten per doos, 100x1 unit dose blisterverpakkingen.

HDPE-tablettencontainer met verzegeld LDPE-deksel met 250 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Blisterverpakking: BE239513
Tablettencontainer: BE239522

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: 29/05/2008

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024
Datum van herziening van de tekst: 04/2024.