

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Citalopram Sandoz 20 mg

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

Citalopram Sandoz 30 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 37,48 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 30 mg citalopram.

Citalopram Sandoz 40 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 49,98 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram

Citalopram Sandoz 60 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 74,96 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 60 mg citalopram

Hulpstoffen:

Citalopram Sandoz 20 mg: elke filmomhulde tablet bevat 23 mg lactose monohydrate

Citalopram Sandoz 30 mg: elke filmomhulde tablet bevat 34,5 mg lactose monohydrate

Citalopram Sandoz 40 mg: elke filmomhulde tablet bevat 46 mg lactose monohydrate

Citalopram Sandoz 60 mg: elke filmomhulde tablet bevat 69 mg lactose monohydrate

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Citalopram Sandoz 20 mg

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C20.

Citalopram Sandoz 30 mg

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C30.

Citalopram Sandoz 40 mg

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C40.

Citalopram Sandoz 60 mg

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan één zijde en inscriptie C60.

De tabletten kunnen in gelijke helften verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van ernstige depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Een anti-depressief effect kan pas ten minste 2 weken na het begin van de behandeling worden verwacht. De behandeling dient te worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is.

Het gebruik van citalopram dient langzaam te worden uitgeslopen; geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken af te bouwen.

Volwassenen:

De aanbevolen startdosering is 20 mg per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

De maximale dosering is 60 mg per dag.

Oudere patiënten (> 65 jaar):

Voor oudere patiënten dient de dosering tot de helft van de aanbevolen dosering te worden verlaagd, namelijk, 10 - 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min).

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de startdosering 10 mg per dag. De dosering mag niet meer dan 30 mg te bedragen. Deze patiënten dienen klinische gecontroleerd te worden.

Slechte metabolisierders van CYP2C19:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze CYP2C19 slecht metaboliseren, wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste twee weken. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosis daarna verhoogd worden tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

Ontwenningssverschijnselen bij het stoppen met SSRI's:

Abrupt staken van de behandeling moet vermeden worden. Wanneer de behandeling met Citalopram Sandoz gestopt wordt, moet de dosis geleidelijk over een periode van ten minste een tot twee weken verlaagd worden om het risico op ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als bij het staken van de behandeling of na een dosisverlaging onverdragelijke verschijnselen optreden, kan overwogen worden de eerder voorgeschreven dosering weer te gaan gebruiken. Daarna kan de arts de dosering weer gaan verlagen, maar in een langzamer tempo.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor citalopram of één van de hulpstoffen.

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) krijgen waaronder ook selegiline in dagelijkse doses hoger dan 10 mg/dag. Behandeling met citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer worden geïnitieerd.

Na het staken van de therapie met citalopram dient tenminste 7 dagen gewacht te worden voordat een behandeling met een MAO-remmer kan worden begonnen.

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een MAO-remmer waaronder de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer moclobemide, alsmede bij patiënten die recent zijn gestaakt met het gebruik van een SSRI en zijn gestart met het gebruik van een MAO-remmer.

In sommige gevallen zijn verschijnselen van het serotonine-syndroom gerapporteerd. De symptomen van een interactie met een MAO-remmer bestaan uit: hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijke snelle veranderingen van vitale eigenschappen, bewustzijnsveranderingen waaronder verwarring, prikkelbaarheid en extreme agitatie zich ontwikkelend tot een delirium en coma.

Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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 vijandelijkheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met een placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid:

Het gebruik van citalopram is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename rusteloosheid en noodzaak tot bewegen, vaak met onvermogen stil te zitten of staan. De kans hierop is het grootst in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

Ontwenningsverschijnselen bij staken van de behandeling

Ontwenningsverschijnselen komen vaak voor bij het staken van de behandeling, vooral wanneer dat abrupt gebeurt (zie rubriek 4.8).

Het risico op ontwenningsverschijnselen hangt af van verschillende factoren, waaronder de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest frequent gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden meestal op in de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis overgeslagen hadden. Deze symptomen zijn meestal zelfbeperkend en verdwijnen binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen lang kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aanbevolen citalopram bij het stoppen van de behandeling geleidelijk over een periode van enkele weken of maanden af te bouwen, op geleide van de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningsverschijnselen bij het stoppen met SSRI's" in rubriek 4.2).

Citalopram dient niet te worden toegepast naast andere geneesmiddelen met serotonerge effecten, zoals sumatriptan en andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

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

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.

Er zijn weinig klinische gegevens bekend van gelijktijdig gebruik van citalopram en electroconvulsie-therapie (ECT), derhalve is voorzichtigheid geboden.

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

Er zijn rapporten van SSRI's waarin sprake is van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij aangrijpen 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).

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom tijdens SSRI's gebruik. 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.

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan het aantal psychoses doen toenemen.

Citalopram gebruik bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min) wordt afgeraden omdat er geen gegevens over gebruik bij deze patiënten bekend zijn. (zie rubriek 4.2).

In geval van ernstige leverinsufficiëntie wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2), daarnaast dient de leverfunctie te worden gecontroleerd.

Hyponatriëmie en het syndroom van continue anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder oudere patiënten en en zijn meestal reversibel na het staken van de behandeling.

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Daarom dienen citalopram en St. Janskruid preparaten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

In het begin van de behandeling kan er slapeeloesheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan nuttig zijn.

Er dient rekening te worden gehouden met factoren die de verdeling van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) beïnvloeden, omdat hogere spiegels van deze metaboliet theoretisch een verlenging van het QTc-interval kunnen veroorzaken bij hiervoor gevoelige personen, bij patiënten met een vermoedelijk congenitaal syndroom van lang QT-interval of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. ECG-bewaking bij 2500 patiënten in klinische onderzoeken, waaronder 277 patiënten met bestaande hartcondities, liet geen klinisch significante veranderingen zien. Toch kan ECG-bewaking aan te bevelen zijn in geval van overdosering of veranderd metabolisme met toegenomen maximale spiegels, bijv. leverinsufficiëntie.

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

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

Gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosering van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers die ook citalopram 40 mg per dag gedurende 11 dagen kregen, veroorzaakten alleen een lichte toename van de AUC en de C_{max} van pimozide van ongeveer 10%, wat niet statistisch significant is. Ondanks deze kleine toename in plasmaspiegel van pimozide, was het QTc-interval meer verlengd na gelijktijdig toediening van citalopram en pimozide (ongeveer 10 ms), in vergelijking met een eenmalige dosis van pimozide alleen (ongeveer 2 ms). Omdat dit al wordt gezien bij een enkelvoudige dosering van pimozide is gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

De serotonerge werking van sumatriptan kan worden versterkt door SSRI's. 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).

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 of andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines en tricyclische antidepressiva) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere QT-intervalverlengende geneesmiddelen, of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie-inducerende geneesmiddelen, omdat deze, net als citalopram, ook het QT-interval verlengen.

SSRI's kunnen de drempel voor toevallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die in staat zijn deze drempel te verlagen, zoals antidepressiva (tricyclisch, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol.

Ervaringen van citalopram gebruik hebben niet gewezen op enige klinisch relevante interacties met neuroleptica. De mogelijkheid op een farmacodynamische interactie, zoals ook bij andere SSRI's, kan echter niet worden uitgesloten.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.4). Klinische studies hebben geen nadelige farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

Farmacokinetische interacties:

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden als citalopram wordt gebruikt samen met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym worden omgezet en een smalle therapeutische breedte hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (indien gebruikt voor hartfalen), of enkele centraal werkende geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals antidepressiva als desipramine, clomipramine en nortryptiline of antipsychotica als risperidon, thioridazine en haloperidol. Gelijktijdige toediening van citalopram met metoprolol leidt tot een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol.

Het metabolisme van escitalopram vindt voornamelijk plaats door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen hieraan ook bijdragen maar in mindere mate. Het metabolisme van de belangrijke metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt gedeeltelijk te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

Cimetidine, een bekende enzymremmer, veroorzaakte een lichte verhoging van de gemiddelde steady-state citalopramspiegels. Voorzichtigheid wordt daarom geadviseerd bij het gebruik van citalopram in hoge dosering, in combinatie met hoge doseringen cimetidine.

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

Derhalve is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met CYP2C19-remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging in de dosering van escitalopram kan noodzakelijk zijn als dit blijkt uit het monitoren van ongewenste effecten gedurende gelijktijdig gebruik.

Citalopram vertoont geen farmacokinetische interactie met lithium. Er zijn echter meldingen van toegenomen serotonerge effecten wanneer SSRI's werden toegediend in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is dus geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gecontroleerd te worden.

Er is geen effect op de citalopram of imipramine spiegels aangetoond in een farmacokinetische studie, hoewel de spiegel van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was verhoogd. Een combinatie van desipramine en citalopram vertoonde een verhoogde plasmaconcentratie van desipramine. Een lagere dosering van desipramine kan nodig zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine, digoxine of carbamazepine en de metaboliet carbamazepine-epoxide.

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

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van citalopram tijdens de zwangerschap. Rattenstudies vertoonden teratogene effecten bij hoge doseringen die toxisch bleken voor de moeder (zie rubriek 5.3 "*Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek*"). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de noodzaak ervan evident is bevonden.

Er zijn gevallen beschreven van onttrekkingsverschijnselen bij pasgeboren baby's na gebruik van SSRI's in de laatste fase van de zwangerschap. Neonaten dienen te worden geobserveerd indien citalopram wordt gebruikt aan het eind van de zwangerschap. Abrupte beëindiging van de behandeling tijdens zwangerschap dient te worden vermeden.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij de neonat na gebruik van SSRI/SNRI's door de moeder in de laatste fase van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, flauwvallen, instabiliteit van lichaamstemperatuur, problemen met voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, schrikachtigheid, irritatie, lethargie, langdurig huilen, somnolentie en slaapstoornissen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door serotonerge effecten of door onttrekking. In de meeste gevallen starten de complicaties direct of snel (binnen 24 uur) na de geboorte.

Borstvoeding:

Citalopram wordt in kleine hoeveelheden via de moedermelk uitgescheiden. De voordelen van borstvoeding zouden zwaarder moeten wegen dan de mogelijke negatieve effecten voor het kind.

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

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 weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Belangrijke bijwerkingen tijdens behandeling zijn gemeld in klinische studies:

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <≤1/1000)	Overige bijwerkingen die sinds de registratie van citalopram zijn gemeld
Bloed-en lymfestelsel- aandoeningen				Bloedingen (bijv. gynaecologische bloedingen, maagdarm- bloedingen, ecchymose en andere vormen	

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <=1/1000)	Overige bijwerkingen die sinds de registratie van citalopram zijn gemeld
				van bloedingen in de huid of slijmvliezen)	
Voeding- en stofwisselings- stoornissen		gewichtsafname gewichtstoename			
Psychische stoornissen	somnolentie, slapeloosheid, agitatie, nervositeit	slaapstoornissen, concentratiestoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, toegenomen eetlust, anorexie, apathie, verwardheid	euforie, toegenomen libido		hallucinatie, manie, depersonalisatiepa niekaanvallen (deze symptomen kunnen inherent zijn aan de onderliggende depressie), suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag (zie rubriek 4.4)*
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, tremor, duizeligheid	migraine, paresthesie	extrapiramidale verschijnselen, convulsies	psychomotorische rusteloosheid, acathisie (zie rubriek 4.4)	
Oog aandoeningen	accommodatie- stoornissen	visusstoornissen			
Oor en evenwichts- orgaanaandoeningen			tinnitus		
Hartaandoeningen	palpaties	tachycardie	bradycardie (kan vaker voorkomen bij oudere patiënten >65 jaar)		Supraventriculair en ventriculaire aritmie
Bloedvat aandoeningen		orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie			
Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum aandoeningen		rhinitis, sinusitis	hoesten		
Maagdarmstelsel aandoeningen	misselijkheid, droge mond obstipatie, diarree,	dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde			

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <≤1/1000)	Overige bijwerkingen die sinds de registratie van citalopram zijn gemeld
		speekselafschei- ding			
Lever- of galaandoeningen			verhoogde leverenzymwaar- den		
Huid- en onderhuid aandoeningen	toegenomen transpiratie	uitslag, pruritus	fotosensitiviteit		angio-oedeem
Aandoeningen van het skeletspierstel- sel, bindweefsel en botten			myalgie		artralgie
Nier-en urineweg aandoeningen		mictiestoornissen, polyurie		Hyponatriëmie en Het Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) voornamelijk bij ouderen (zie rubriek 4.4)	
Voortplantings stelsel en borst aandoeningen		ejaculatiestoornis- sen, uitblijven van vrouwelijk orgasme, dysmenorrhoe, impotentie			galactorroe
Algemene aandoeningen	asthenie	vermoeidheid, gapen, smaakstoornisse n	allergische reacties, syncope, malaise	serotoninesyndro om	anafylactische reacties

* Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Klasse - effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Onthoudingsverschijnselen

Het staken van een behandeling met SSRI's/SNRI's leidt vaak tot ontweningsverschijnselen, vooral als het staken abrupt gebeurt. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (o.a. paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (o.a. slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en stoornissen in het zicht zijn gemeld. Deze symptomen zijn meestal licht tot matig en verdwijnen meestal vanzelf; bij sommige

personen kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang aanhouden. Het wordt daarom aanbevolen Citalopram Sandoz geleidelijk af te bouwen wanneer het middel niet langer nodig is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.9 Overdosering

Fatale doseringen zijn niet bekend. Er zijn patiënten die de inname van tot 2 g citalopram overleefd hebben. De effecten zullen versterkt worden wanneer tegelijkertijd alcohol ingenomen werd. Er vindt mogelijk een interactie plaats met tricyclische antidepressiva en MAO-remmers.

Symptomen

Misselijkheid, braken, zweten, tachycardie, slaperigheid, coma, dystonie, convulsies, hyperventilatie en hyperpyrexie zijn gerapporteerd. De waargenomen effecten met betrekking tot het hart zijn het nodale ritme, verlengd QT-interval en brede QRS-complexen. Aanhoudende bradycardie met ernstige hypotensie en syncope is ook gemeld.

In zeldzame gevallen kunnen bij ernstige vergiftiging symptomen van het 'serotonine-syndroom' optreden. Dit houdt in: een verandering van de mentale toestand, neuromusculaire hyperactiviteit en autonome instabiliteit. In sommige gevallen kan hyperpyrexie en verhoogd creatine kinase voorkomen. Rhabdomyolyse is zeldzaam.

Behandeling

Er dient een ECG te worden genomen. Bij volwassenen en kinderen die meer dan 5 mg/kg lichaamsgewicht binnen een tijdspanne van 1 uur hebben ingenomen, moet overwogen worden om geactiveerde kool toe te dienen.

Convulsies, indien ze frequent en aanhoudend optreden, kunnen onder controle worden gehouden met intraveneuze diazepam. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en houdt in dat de luchtweg vrijgehouden wordt, en dat de hart- en vitale functies gecontroleerd worden tot ze gestabiliseerd zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva
ATC code: N06A B04

Citalopram is een antidepressivum met een sterke- en selectief remmende werking op de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine).

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 isobenzofuraan-derivaat 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 aan het therapeutisch effect.

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 orale 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 propionzuur-derivaat. 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. Een kleine bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

Eliminatie:

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

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

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:

Langere plasma-halfwaardetijden en een geringere klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn gevonden bij oudere patiënten.

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

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Het ontbreekt aan voldoende informatie over de

behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op conventionele farmacologische studies naar 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 een aantal lipofiele aminen en staat niet in verband met enige morfologische of functionele effecten. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Studies naar embryotoxiciteit vertoonden afwijkingen van het skelet bij doseringen die toxisch waren voor de moeder. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of, kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Maiszetmeel
Lactose monohydraat
Copovidon
Natriumzetmeelglycolaat (Type A).

Filmomhulling:

Macrogol 6000
Hypromellose
Talk
Titaniumdioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in

- PVC-PVDC/aluminium blisters in een kartonnen doosje
- HDPE-flessen.

Citalopram Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingsgroottes:

12, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten in
blisterverpakking.
250 filmomhulde tabletten in HDPE-fles

Citalopram Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingsgroottes:
12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Citalopram Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingsgroottes:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.
250 filmomhulde tabletten in HDPE-fles.

Citalopram Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingsgroottes:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakgroottes worden in de handel 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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:
Citalopram Sandoz 20 mg: RVG 26734
Citalopram Sandoz 30 mg: RVG 26735
Citalopram Sandoz 40 mg: RVG 26736
Citalopram Sandoz 60 mg: RVG 26737

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2002
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 16 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van volledige herziening van de tekst: 9 maart 2011