

Samenvatting van de kenmerken van het product

1. Naam van het geneesmiddel

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

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Werkzaam bestanddeel

Citalopram 20: 1 filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (als citalopramhydrobromide).
Citalopram 30: 1 filmomhulde tablet bevat 30 mg citalopram (als citalopramhydrobromide).
Citalopram 40: 1 filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram (als citalopramhydrobromide).
Citalopram 60: 1 filmomhulde tablet bevat 60 mg citalopram (als citalopramhydrobromide).

Hulpstoffen

Zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tabletten.

Citalopram 20 filmomhulde tabletten

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

Citalopram 30 filmomhulde tabletten

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

Citalopram 40 filmomhulde tabletten

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

Citalopram 60 filmomhulde tabletten

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

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram moet 1x daags worden toegediend, in de ochtend of in de avond, en kan zowel tijdens, als onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen, maar moet wel met vloeistof worden ingenomen..

In geval van adequate dosering kan een antidepressief effect pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht.

De behandeling moet, worden voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is.

Citalopram moet langzaam afgebouwd worden, het wordt geadviseerd de dosering uit te sluipen gedurende 1-2 weken.

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.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie hoeven geen speciale voorzorgen getroffen te worden met betrekking tot de dosering. Voldoende informatie ontbreekt nog over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min.).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie dient de startdosering 10 mg per dag te zijn. De dosering mag niet meer dan 30 mg per dag te bedragen. Klinische controle dient bij deze patiënten plaats te vinden.

Voor de verschillende doseringen dienen geschikte sterktes voorgeschreven te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor citalopram of voor één van de hulpstoffen.

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al Monoamine-oxidase remmers (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 IB-tekst genoemde periode voor deze reversibele MAO-remmer. 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 waargenomen bij patiënten die een SSRI gebruikten in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmer), inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer moclobemide en bij patiënten die recent gestopt zijn met de behandeling met een SSRI en zijn gestart met 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.

4.4 Speciale waarschuwingen en 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.

Citalopram dient te worden voorgeschreven in kleine hoeveelheden tabletten om zo het risico van een overdosering te verlagen.

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

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.

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 nauwkeurig 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 toename in de frequentie van aanvallen.

Over een gelijktijdige toepassing van citalopram en ECT zijn weinig gegevens bekend, voorzichtigheid wordt geboden.

Citalopram dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een verleden van manische/hypomanische fase. De behandeling met citalopram dient gestaakt te worden bij elke patiënt die een manische fase zich ontwikkeld.

Er zijn gevallen bekend van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastrointestinale bloedingen en andere bloedingen in de huid of slijmvliezen tijdens het gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8 "Mogelijke bijwerkingen"). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, zeker bij gelijktijdig gebruik van werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze effect hebben op de functie van de bloedplaatjes of andere werkzame bestanddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen. Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verleden van abnormale bloedingen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

In zeldzame gevallen is het optreden van een serotonine-syndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen als agitatie, tremoren, myoclonieën en hyperthermie zijn een indicatie voor een dergelijk syndroom. Behandeling met citalopram dient meteen te worden gestopt en er moet worden gestart met de behandeling van de symptomen.

Bij de behandeling van psychotische patiënten met depressieve periodes kunnen de psychotische verschijnselen verergeren.

Citalopram gebruik bij patiënten met ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min) wordt afgeraden omdat er geen gegevens hierover bekend zijn (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening").

In geval van ernstige leverinsufficiëntie wordt een gereduceerde dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening") en de leverfunctie moet nauwkeurig gecontroleerd worden.

Hyponatriëmie en het syndroom van continue anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder oudere patiënten. Over het algemeen nemen de symptomen weer af na 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 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

In het begin van de behandeling kan er slaperigheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan handig zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij factoren die de verdeling van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) beïnvloeden, omdat hogere spiegels van deze metaboliet bij hiervoor gevoelige individuen theoretisch een verlenging van de QTc interval kunnen veroorzaken. Hoewel er tijdens klinische studies waar er bij 2500 patiënten toezicht werd gehouden op het ECG, waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese, geen enkele klinisch significante veranderingen zijn geconstateerd.

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, het Lapp lactase gebrek of glucose-galactose malabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder het serotonine-syndroom (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties").

De serotonerge werking van sumatriptan kan mogelijk worden versterkt door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). Totdat verdere informatie beschikbaar is wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten, zoals sumatriptan, ontraden (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van bloedplaatjes beïnvloeden zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, dipyridamol, ticlopidine en andere medicijnen (zoals atypische antipsychotica, phenothiazines, tricyclische antidepressiva's) die het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Tot nog toe zijn geen klinisch relevante interacties van citalopram met neuroleptica gemeld. De mogelijkheid van een farmacodynamische interactie kan echter niet worden uitgesloten, zoals ook geldt voor de andere SSRI's.

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruiden preparaten die St. Janskruid (*Hypericum Perforatum*) bevatten (zie 4.4 “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Er zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond met alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties op basis van plasma-eiwitbinding zijn niet te verwachten. Citalopram is een zwakke remmer van CYP2D6. Alhoewel klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties met citalopram niet te verwachten zijn, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met een ander geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (CYP26 substraat) resulteert in een tweemaal zo hoge concentratie metoprolol in de plasma spiegels. Geen klinische significante effecten op de bloeddruk of hartslag zijn waargenomen.

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

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 gevolgd te worden.

In een farmacokinetische studie is er geen effect aangetoond in zowel de citalopram als imipramine spiegels, hoewel de desipramine spiegel (de primaire metaboliet van imipramine) was verhoogd. Er is een verhoging van de desipramine spiegel waargenomen wanneer desipramine gecombineerd wordt met citalopram. Een verlaging van de dosis 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 farmacokinetische eigenschappen van citalopram worden niet beïnvloed door voedsel.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij 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 risico voor de mens is onbekend. Citalopram dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de noodzaak ervan evident is bevonden. 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.

Gebruik tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven:

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 bedienen

Citalopram heeft een minimaal tot gematigd effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelings- en reactievermogen verminderen. Patiënten

dienen over deze effecten te worden geïnformeerd en moeten worden gewaarschuwd dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in deze beïnvloed kunnen worden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaand aard. Ze zijn vooral gedurende de eerste weken van de behandeling aanwezig en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand.

Belangrijke bijwerkingen tijdens de behandeling zijn gemeld in klinische studies:

Stoornissen	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (>1/100, <1/10)	Soms (> 1/1.000, <1/100)	Overige bijwerkingen die sinds de registratie van citalopram zijn gemeld
Psychische stoornissen	slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, nervositeit	slaapstoornissen, verminderde concentratie, abnormale dromen, geheugenverlies, angst, verminderd libido, toename van de eetlust, anorexia, apathie, zelfmoordneigingen, verwardheid	euforie, toegenomen libido	hallucinaties, manie, depersonalisatie, paniekaanvallen (deze symptomen kunnen gevolg zijn van de onderliggende aandoening), suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag*
Stoornissen van het zenuwstelsel	hoofdpijn, beven, duizeligheid	migraine, paresthesieën	extrapyramidale stoornissen, convulsies	
Cardiale stoornissen	palpitaties	tachycardie	bradycardie	supraventriculaire en ventriculaire atimieën
Vasculaire stoornissen		orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie		
Gastro-intestinale stoornissen	misselijkheid, droge mond, constipatie, diarree	dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, toegenomen speekselvloed		
Nier- en urinewegstoornissen		mictiestoornissen, polyurie		
Metabolisme en voedingsstoornissen		gewichtstoename, gewichtsafname		
Stoornissen van de lever of gal			verhoogde leverenzymwaarden	

Stoornissen van het ademhalings-stelsel		rhinitis, sinusitis	hoesten	
Voortplantingsstoornissen en stoornissen van de geslachtsorganen		ejaculatiestoornissen, uitblijven van vrouwelijk orgasme, dysmenorrhoe, impotentie		galactorroe
Aandoeningen van huid of onderhuid	toegenomen transpiratie	rash, pruritus	fotosensitiviteit	angiodeem
Stoornissen van het oog	accommodatiestoornissen	visusstoornissen		
Zintuigelijke stoornissen		afwijkingen in smaakbeleving		
Stoornissen van het oor en evenwichtsorganen			tinnitus	
Stoornissen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten			myalgie	Arthralgie
Algemene stoornissen	asthenie	vermoeidheid, gapen	allergische reacties, syncope, malaise	anafylactische reacties

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

Zelden (>1/10.000, <1/1.000)

Bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische- en gastro-intestinale bloedingen, ecchymose en andere vormen van huid of mucosale membraan bloedingen) kunnen in zeldzame gevallen optreden.

Tijdens het gebruik van SSRI's is er in zeldzame gevallen melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom.

Hyponatriëmie en het syndroom van continue anti-duretisch hormoon afgifte (SIADH) zijn zelden gerapporteerd en dan vooral onder patiënten op hoge leeftijd (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 is mogelijk dat er onthoudingsverschijnselen optreden bij staking van de behandeling, hoewel de beschikbare preklinische- en klinische gegevens niet de indruk wekken dat citalopram afhankelijkheid veroorzaakt. De volgende symptomen zijn in verband hiermee gemeld: duizeligheid, paresthesiën, hoofdpijn, misselijkheid en angst. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is overigens mild en zelflimiterend van aard. Indien overwogen wordt de behandeling te staken, wordt geadviseerd de dosering uit te sluipe gedurende 1-2 weken.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Er zijn acht gevallen bekend van een acute overdosis citalopram, in een dosering tot 2000 mg, waarbij de volgende symptomen werden waargenomen: somnolentie, coma, stupor, insulpen, sinus tachycardie, transpireren, misselijkheid, braken, cyanose, hyperventilatie en zelden veranderingen in het ECG beeld. Alle patiënten herstelden.

Er zijn zes fatale gevallen bekend, voornamelijk na een combinatie met andere medicijnen.

Behandeling van een overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Indien mogelijk de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen moet overwogen worden. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Controle van hart en vitale tekenen wordt aanbevolen tezamen met algemene symptomatische maatregelen ter ondersteuning.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

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 metaboliëten van citalopram zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate. De metaboliëten leveren geen bijdrage aan het therapeutisch effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene karakteristiek van het werkzame bestanddeel

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 metaboliëten bedraagt minder dan 80%.

Biotransformatie

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

In vivo onderzoek heeft aangetoond dat de plasma spiegels van citalopram en zijn metaboliëten afhangen van het sparteïne/debrisoquine fenotype en het mephenytoïne fenotype. Het is echter niet noodzakelijk individueel te doseren volgens deze fenotypes.

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 citalopramplasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Karakteristieken die betrekking hebben op de patiënt

Langere plasmahalfwaardetijden 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 gestoorde leverfunctie. De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie is 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 gestoorde 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 gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid 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 gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Fosfolipidose is waargenomen in verschillende organen bij herhaalde toediening bij ratten. Dit reversibele effect is bekend voor verschillende lipofiele amines en is niet in verband gebracht met morfologische en functionele effecten. De klinische relevantie is niet duidelijk. Embryotoxische studies bij ratten hebben afwijkingen van het skelet aangetoond bij hoge toxische dosis bij de moeder. De effecten zijn waarschijnlijk verwant aan de farmacologische activiteit of kunnen een indirect effect hebben op de giftigheid bij de moeder. Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose,

Glycerol 85 %

Magnesiumstearaat

Maiszetmeel

Lactose monohydraat

Copovidon

Natriumzetmeelglycolaat (Type A).

Omhulling:
Macrogol 6000
Hypromellose
Talk
Titaniumdioxide (kleurstof E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in kleurloos PVC-PVDC/aluminium doordrukstrips . De strips zijn verpakt in een kartonnen doosje.

Citalopram 20, filmomhulde tabletten

Citalopram 30, filmomhulde tabletten

Verpakgroottes:

12, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten.

Citalopram 40, filmomhulde tabletten

Citalopram 60, filmomhulde tabletten

Verpakgroottes:

14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakgroottes zullen op de markt gebracht worden.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Duitsland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder:

Citalopram 20: RVG 26738

Citalopram 30: RVG 26739

Citalopram 40: RVG 26740

Citalopram 60: RVG 26741

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

10 juli 2002

10. Datum van herziening van de samenvatting

Gedeeltelijke herziening betreft 4.4 en 4.8: 7 januari 2009

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.6 en 4.8: 25 augustus 2010