

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

1. Naam van het geneesmiddel

Citalopram STADA 10 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram STADA 20 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram STADA 40 mg, filmomhulde tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

- Citalopram 10 mg filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 10 mg citalopram in de vorm van citalopramhydrobromide.
- Citalopram 20 mg filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram in de vorm van citalopramhydrobromide.
- Citalopram 40 mg filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram in de vorm van citalopramhydrobromide.

Voor de hulpstoffen zie 6.1

3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet.

- Citalopram STADA 10 mg filmomhulde tabletten: ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.
- Citalopram STADA 20 mg filmomhulde tabletten: ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 8 mm.
- Citalopram STADA 40 mg filmomhulde tabletten: ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 10 mm.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

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 tijdens als buiten de maaltijd, maar wel met een vloeistof, worden ingenomen.

Een anti-depressief effect kan pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4-6 maanden volledig symptomvrij is. Het gebruik van citalopram dient langzaam te worden uitgesloten, geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken af te bouwen.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-2

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 STADA dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Voldoende informatie ontbreekt nog over de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min, zie sectie 4.4, *Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de startdosering 10 mg per dag. Bij deze patiënten dient de dosering niet meer dan 30 mg te bedragen. Klinische controle dient plaats te vinden (zie sectie 4.4, *Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Trage CYP2C19 metaboliseerders

Voor bekende trage CYP2C19 metaboliseerders wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van de resultaten van de behandeling kan de dosering daarna verhoogd worden tot 20 mg (zie rubriek 5.2)

Onthoudingssymptomen bij stoppen van de therapie

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 ontwenningssverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer onverdraaglijke ontwenningssverschijnselen optreden na verlaging van de dosering voordat met de behandeling gestopt zal worden, kan overwogen worden de eerder voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts het afbouwen van de dosis vervolgen, maar in een meer geleidelijk 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) 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 SmPC-tekst (*Samenvatting van de Kenmerken van het Product*) 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.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-3

- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolid tenzij er mogelijkheden zijn voor nauwlettende observatie en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met pimozide (zie rubriek 4.5)

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 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, 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.

Paradoxale angst

Sommige patiënten met paniekstoornissen ervaren een verergering van de symptomen van hun angststoornis bij het starten van de therapie met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt gewoonlijk binnen de eerste twee weken na het begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosering wordt geadviseerd om de kans op dit effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van continue antidiuretisch hormoon afgifte (SIADH) is gemeld als een zeldzame bijwerking van het gebruik van SSRI's en over het algemeen verdwijnen de symptomen na staken van de behandeling. Vooral oudere vrouwelijke patiënten lijken een verhoogd risico te hebben.

Suïcide/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 het vroege stadium 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 suïcidopogingen 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 dosis-aanpassingen. 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

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-4

en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Akathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is wel in verband gebracht met het ontwikkelen van akathisie, gekenmerkt door een subjectieve onplezierige of verontrustende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak vergezeld met niet stil kunnen zitten of staan. Het meest waarschijnlijk treden deze verschijnselen 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 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.

Epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen vormen een mogelijk risico bij 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 handhaving van de bloedsuikerspiegel veranderen. De dosering van insuline en/of orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen dient zodanig te worden aangepast.

Serotonine syndroom

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 geneesmiddelen

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

Bloedingen

Er zijn meldingen van SSRI's 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).

Elektroconvulsie therapie (ECT)

Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig gebruik van citalopram en elektroconvulsie-therapie (ECT), derhalve is voorzichtigheid geboden.

Reversibele, selectieve MAO-A-remmers

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-5

De combinatie van citalopram met MAO-A-remmers wordt in het algemeen niet aanbevolen vanwege het risico van het ontstaan van het serotonine syndroom (zie rubriek 4.5).

Voor informatie over gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers zie rubriek 4.5.

St. Janskruid (Hypericum Perforatum)

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).

Ontwenningssymptomen die waargenomen worden bij stoppen

Ontwenningssverschijnselen door het stopzetten van de behandeling, komen vaak voor, vooral als abrupt gestopt wordt (zie rubriek 4.8).

Het risico van ontwenningssymptomen kan van verschillende factoren afhangen waaronder de duur van de therapie en de dosering en de mate van dosisreductie. De volgende symptomen zijn in verband hiermee gemeld: duizeligheid, zintuigstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren en hoofdpijn. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is overigens mild van aard. In 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 in patiënten die door onoplettendheid een dosis gemist hadden. In het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen meestal binnen twee weken, hoewel ze in sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer).

Indien overwogen wordt de behandeling te staken, wordt geadviseerd de dosering uit te sluiten gedurende meerdere weken of maanden nabehoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2. Onthoudingssymptomen bij stoppen van de therapie).

Psychose

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

QT verlenging

Verhoogde spiegels van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kunnen theoretisch het QT-interval verlengen bij gevoelige patiënten, bij patiënten met een vermoedelijk congenitaal QT-syndroom of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. ECG-controle van 2500 patiënten in klinische studies, waaronder 277 patiënten met eerder bestaande hartaandoeningen, liet geen klinisch significante veranderingen zien. ECG-controle kan echter raadzaam zijn in het geval van overdosering of van een veranderd metabolisme met verhoogde piekspiegels, zoals bij leverfunctiestoornissen.

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

In geval van leverfunctiestoornissen wordt dosisvermindering aanbevolen (zie rubriek 4.2), daarnaast dient de leverfunctie nauwgezet te worden gecontroleerd.

Dosistitratie

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-6

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch niveau zijn gevallen van serotonine syndroom bij citalopram en moclobemide en buspiron gemeld.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers

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

Gezellen van ernstige en soms fatale reacties zijn beschreven in patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine oxidase (MAO) remmer inclusief de selectieve MAO remmer selegiline en de reversibele MAO remmer 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 vital signs, veranderingen in de geestesgesteldheid zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme opwinding die uitloopt op delirium en coma (zie rubriek 4.3).

Pimozide

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers, welke werden behandeld met 40 mg citalopram per dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte alleen een kleine verhoging in de AUC en C_{max} van pimozide van ongeveer 10% wat statistisch niet significant is. Ondanks de kleine verhoging van de plasmaspiegels van pimozide, was het QTc-interval meer verlengd na gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms) in vergelijking met toediening van een enkelvoudige dosis met alleen pimozide (gemiddeld 2 ms). Omdat de interactie al werd waargenomen na gebruik van een enkelvoudige dosis van pimozide, is gelijktijdige behandeling met citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

Combinaties waarbij voorzorgen nodig zijn

Selegiline (selectieve MAO-B-remmer)

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactie studie met gelijktijdig toegediende citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (een selectieve MAO-B-remmer) toonde geen klinisch relevante interactie aan. Het gelijktijdige gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen hoger dan 10 mg per dag) wordt niet aanbevolen.

Serotonerge geneesmiddelen

Lithium en tryptofaan

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.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-7

tofaan. Voorzichtigheid is dus geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met deze middelen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

Gelijktijdig gebruik met serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld tramadol, sumatriptan) kan leiden tot toename van aan 5-HT gerelateerde effecten.

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).

St. Janskruid

Dynamische interacties tussen SSRI's en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum Perforatum*) bevatten, kunnen voorkomen, resulterend in een toename van bijwerkingen (zie rubriek 4.4). 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).

ECT (elektroconvulsie therapie)

Er zijn geen klinische studies die de risico's of voordelen van gecombineerd gebruik van elektroconvulsie therapie en citalopram hebben vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

Geneesmiddelen die QT verlenging, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc interval verlengen of geneesmiddelen die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken, omdat ze net als Citalopram mogelijk het QTc interval verlengen.

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).

Desipramine, imipramine

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.

Neuroleptica

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

Farmacokinetische interacties

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-8

Biotransformatie van citalopram naar demethylcitalopram vindt plaats via CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%) isoenzymen van het cytochroom P450 systeem. Het feit dat citalopram wordt gemetaboliseerd door meer dan één CYP betekent dat de remming van de biotransformatie minder waarschijnlijk is omdat het ene enzym mogelijk gecompenseerd wordt door een ander. Daarom is het zeer onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk leidt tot farmacokinetische interacties.

Voeding

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

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4 remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram wees geen farmacokinetische interacties uit (zie ook hierboven).

Cimetidine

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 en omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19 remmer) resulteerde in een matige toename (ongeveer 50%) van de plasma concentraties van escitalopram.

Voorzichtigheid is dus geboden, wanneer het gelijktijdig met CYP2C19 remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine wordt gebruikt. Een verlaging van de dosis van escitalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de bijwerkingen gedurende gelijktijdig gebruik.

Metoprolol

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6.

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram samen wordt gebruikt met geneesmiddelen die voornamelijk omgezet worden door dit enzym, en die een smalle therapeutische index bezitten, bijv. flecainide, 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.

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

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een CYP2D6 substraat), leidde tot een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol, maar had geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en hartritme tot gevolg bij gezonde vrijwilligers.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-9

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

Levomepromazine, digoxine en carbamazepine

Zodoende zijn er geen of slechts zeer kleine klinisch irrelevante veranderingen waargenomen wanneer citalopram gegeven werd met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mephenytoine), CYP2D6 (sparteine, imipramine, amitriptyline, risperidone) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en zijn metaboliet carbamazepine epoxide) en triazolam).

Er werd geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine, of digoxine, (erop duidend dat citalopram P-glycoproteïne noch opwekt noch remt).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootgestelde uitkomsten) duiden niet op misvormende foetale of neonatale toxiciteit. Citalopram kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een klinische noodzaak is, met inachtneming van onderstaande zaken.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonaire 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.

Gevallen van ontwenningverschijnselen zijn beschreven in pasgeborenen na gebruik van een SSRI aan het einde van de zwangerschap. Pasgeborenen moeten geobserveerd worden wanneer het gebruik van citalopram voortduurt tot in de latere stadia van de zwangerschap met name in het derde trimester.

Abrupt stoppen moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen ook optreden in 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, hypoglycemie, 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 ontwenningverschijnselen. Meestal beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de geboorte.

Borstvoeding

Citalopram wordt via de moedermelk uitgescheiden. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dosering (mg/kg) van de moeder binnen zal krijgen. Geen of slechts minimale effecten zijn geobserveerd bij zuigelingen. Echter, de beschikbare informatie is onvoldoende voor het maken van een inschatting van het risico voor het kind. Voorzichtigheid is geboden.

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 gewaar-

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	[combined]	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-10

schuwd 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 met name op tijdens de eerste één of twee weken van de behandeling en nemen vervolgens af. De bijwerkingen zijn gepresenteerd op het MedDRA Preferred Term Level.

Voor de volgende bijwerkingen werd een dosis-respons relatie ontdekt: toegenomen zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.

De tabel laat het percentage bijwerkingen geassocieerd met SSRIs en/of citalopram zien in ofwel $\geq 1\%$ van de patiënten in een dubbelblind placebogecontroleerde studie ofwel de postmarketing periode. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); onbekend (kan niet geschat worden m.b.v. de beschikbare gegevens).

	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10000$)	Onbekend (kan niet geschat worden m.b.v. de beschikbare gegevens)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reacties		Anafylactische reacties	Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen				Het syndroom van continue anti-diuretisch hormoon afgifte (SIADH) is gerapporteerd, met name bij ouderen (zie rubriek 4.4)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsafname, gewichtstoename, afname eetlust, toena-		Hyponatriëmie is gerapporteerd, met name bij ouderen (zie rubriek 4.4)		Hypokaliëmie

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-11

Psychische stoornissen	Agitatie, nervositeit	me eetlust, anorexie Slaapstoornissen, verslechterde concentratie, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, apathie, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouwen)	Euforie, toegenomen libido, agressie, depersonalisatie, hallucinaties, manie		Paniek aanvallen (deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte)	Suïcidale gedachtevorming en suïcidaal gedrag, tandenknarsen, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn, tremor, duizeligheid	Migraine, smaakstoornissen, paresthesie, aandachtsstoornissen	Extrapiramidale stoornissen, toevallen, syncope	Serotonine syndroom is gerapporteerd bij patiënten die SSRIs gebruikten, grand mal toevallen		Psychomotore rusteloosheid/akathesie (zie rubriek 4.4), bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Abnormale accommodatie	Gezichtsstoornissen	Mydriasis			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus				
Hartaandoeningen	Palpitaties	Tachycardie	Bradycardie		Supraventriculaire en ventriculaire aritmie	QT-verlenging ¹
Bloedvataandoeningen		Posturale hypotensie, hypotensie, hypertensie		Bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologisch, gastrointestinaal, rectaal, ecchymose en andere vormen van huidbloedingen of bloedingen van mucoze membranen)		
Ademha-		Rhinitis, si-	Hoesten			Epistaxis

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	[combined]	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-12

lingsstelsel-, borstkas- en mediasti- numaan- doeningen		nusitis, geeuwen			
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Misselijk- heid, droge mond, con- stipatie, diar- ree	Dyspepsie, braken, ab- dominale pijn, flatulen- tie, speek- seltoename			
Lever- en galaandoe- ningen			Toegenomen le- verenzy- waarden	Hepatitis	Abnormale leverfunctie- testen
Huid- en on- derhuidaan- doeningen	Toegenomen zweeten	Uitslag, jeuk	Fotosensiti- viteitsreac- ties, urtica- ria, alopecia, purpura		Angio- oedeem
Skeletspier- stelsel- en bindweefse- laandoenin- gen		Myalgie, ar- tralgie			
Nier- en uri- newegaan- doeningen		Mictiestoor- nissen, po- lyurie	Urineretentie		
Voortplan- tingsstelsel- en borst- aandoenin- gen		Uitblijvende ejaculatie, ejaculatie- stoornissen, bij vrouwen: menorrhagie, dysmenor- roe, impo- tentie			Galactorroe
Algemene aandoenin- gen en toe- dienings- plaatsstoornis- sen	Asthenie	Vermoeid- heid	Malaise, oe- deem	Koorts	Bij vrouwen: baarmoeder- lijke bloe- ding, bij mannen: priapisme

¹ Gevallen van QT-verlenging zijn gemeld tijdens de postmarketing periode, met name in patiënten met pre-existerende hartaandoeningen

* 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

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-13

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

Ontwenningverschijnselen

Het stoppen van de behandeling met SSRI's/SNRI's (in het bijzonder wanneer abrupt wordt gestopt) leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. De meest vaak gemelde symptomen zijn: duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paresthesieën en gewaarwordingen van een elektrische schok), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), opwinding of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, 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 gelijkmatig uit te sluisen als de behandeling met citalopram niet langer nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Uitgebreide klinische gegevens over citalopram overdosering zijn beperkt en veel gevallen betreffen gelijktijdige overdosering met andere medicatie/alcohol. Er zijn fatale gevallen van citalopram overdosering gemeld met alleen citalopram; de meerderheid van de fatale gevallen betrof echter een overdosering met gelijktijdig andere medicatie.

Symptomen

De volgende symptomen zijn waargenomen bij gerapporteerde gevallen van citalopram overdosering: toevallen, tachycardie, slaperigheid, QT verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotonine syndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, 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 en het hart, waarbij algemene symptomatisch ondersteunende maatregelen genomen dienen te worden.

5. Farmacologische gegevens

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressivum, selectieve serotonineheropnameremmers.
ATC code: N06A B04

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.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-14

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 voedselname. 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.

In vivo onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaspiegels van citalopram en de metabolieten daarvan afhangen van het sparteïne/debrisoquine en het mefenytoïne fenotype. Het is echter niet noodzakelijk om per individu te doseren op geleide van deze fenotypen.

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 citalopramplasmaspiegel 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 verstoorde 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.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	[combined]	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-15

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, zie sectie 4.4, *Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

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 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, magnesiumstearaat, mannitol, colloïdaal watervrij siliciumdioxide.
- Filmomhulling: hypromellose, macrogol, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Citalopram STADA 10 mg, 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten:

- PVC/PVDC/Al blisterverpakking in kartonnen buitenverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten per verpakking.
- PVC/PVDC/Al eenheidsafleververpakkingen (EAV): 100 tabletten per verpakking.
- HDPE tablettencontainer met verzegelde LDPE dop: 250 of 500 tabletten per flacon.

STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Germany		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram STADA , film coated tablets	<i>[combined]</i>	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-16

Niet alle verpakkingen worden op de markt gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

- Citalopram STADA 10 mg, filmomhulde tabletten : RVG 27633
- Citalopram STADA 20 mg, filmomhulde tabletten : RVG 27634
- Citalopram STADA 40 mg, filmomhulde tabletten : RVG 27635

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

12 maart 2002

10. Datum van herziening van de samenvatting

Volledige herziening van de tekst: 16 augustus 2010