

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram 10 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 12,5 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 10 mg citalopram.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Wit tot gebroken wit gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten. Aan één zijde gemarkeerd met '10', de andere zijde is niet gemarkeerd.

KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Episodes van depressie in engere zin
Paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Citalopram tabletten dienen éénmaal daags te worden toegediend. Citalopram tabletten kunnen op elk moment van de dag met vloeistof worden ingenomen met of zonder voedsel.

Volwassenen

Episodes van depressie in engere zin:

Citalopram dient te worden gebruikt in een eenmaal daagse orale dosering van 20 mg per dag. Indien nodig kan de dosering geleidelijk met 10 mg worden verhoogd. Afhankelijk van de individuele respons kan dit worden verhoogd tot maximaal 40-60 mg per dag. Na de start van de behandeling wordt het antidepressieve effect pas na ten minste 2 weken verwacht. Een onderhoudsbehandeling van ten minste 4-6 maanden is meestal noodzakelijk ter voorkoming van een mogelijke terugval.

Paniekstoornis:

Een eenmaal daagse dosering van 10 mg wordt aanbevolen gedurende de eerste week. Hierna kan de dosering worden verhoogd naar 20 mg per dag. De dosering kan verder worden verhoogd, tot een maximum van 40-60 mg per dag afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. Het maximale effect wordt na 3 maanden bereikt. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan het noodzakelijk zijn om de behandeling gedurende enkele maanden voort te zetten.

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Behandeling van episodes van depressie in engere zin

Bij oudere patiënten dient de dosering te worden gereduceerd tot 10-20 mg per dag. Deze kan worden verhoogd tot een maximum van 30-40 mg per dag afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

Behandeling van paniekstoornis

De initiële dosering is 10 mg eenmaal per dag. Na 1 week kan de dosering worden verhoogd naar 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan de dosering worden verhoogd naar maximaal 40 mg per dag.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met een aanvangsdosering van 10 mg per dag te beginnen. De dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de 30 mg niet te overschrijden. Deze patiënten dienen klinisch te worden gecontroleerd.

Verminderde nierfunctie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk in geval van een milde tot matige nierfunctiestoornis. Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn wordt het gebruik van Citalopram bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 20 ml/min) niet aanbevolen.

Onthoudingsverschijnselen na het staken van de behandeling

Het abrupt staken van de behandeling dient te worden vermeden. Wanneer de behandeling met citalopram wordt stopgezet, dient de dosering geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van tenminste één of twee weken om het risico van ontweningsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als onverdraaglijke verschijnselen optreden na een dosisverlaging of na het stopzetten van de behandeling, kan overwogen worden om de eerder voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts het verlagen van de dosering voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

4.3. Contra-indicaties

Citalopram is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor Citalopram of één van de hulpstoffen.

Monoamine oxydase remmer

Citalopram dient niet toegepast te worden in combinatie met een monoamine-oxydase remmer (MAO-remmer).

Citalopram dient niet gedurende 14 dagen na stopzetting van de behandeling van de irreversibele MAO-remmer te worden gegeven of na stopzetting van de behandeling met een reversibele MAO-remmer gedurende de periode die staat vermeld in de productinformatie van de reversibele MAO-remmer.

Er dienen tenminste 7 dagen voorbij te gaan na stopzetting van een behandeling met citalopram, alvorens een behandeling met een MAO-remmer of reversibele MAO-A-remmer te starten.

Gevallen van ernstige en soms fataal verlopende reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die zowel een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) als een MAO-remmer gebruikten (inclusief de selectieve MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-A remmer moclobemide) alsook bij patiënten waar recentelijk het gebruik van een SSRI was stopgezet en waar was begonnen met een MAO-remmer.

Sommige gevallen vertoonden kenmerken overeenkomend met het serotonine syndroom. Symptomen van een geneesmiddelen interactie met een MAO-remmer zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van vitale eigenschappen, veranderingen in mentale gesteldheid zoals verwarring, irritatie en extreme agitatie zich ontwikkelend tot een delirium en coma.

5-HT agonisten

SSRI's worden ervan verdacht de serotonerge effecten van sumatripan te verhogen. Totdat nadere gegevens beschikbaar zijn wordt geadviseerd om citalopram niet tegelijkertijd te gebruiken met 5-HT agonisten zoals bijvoorbeeld sumatriptan.

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Citalopram Ranbaxy 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 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 suicide (aan suicide 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 suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Citalopram Ranbaxy wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide 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.

Akathisie/psychomotore onrust

Het gebruik van citalopram is geassocieerd met de ontwikkeling van akathisie, gekenmerkt door een subjectief, onprettig of uitputtende onrust en de behoefte om te bewegen, vaak gepaard gaand met een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. De kans dat dit optreedt, is het grootst in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn en kan het nodig zijn het gebruik van Citalopram Ranbaxy te heroverwegen.

Onthoudingsverschijnselen na het staken van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen na het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral als er plotseling gestopt wordt (zie rubriek 4.8).

Het risico van onthoudingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt vermindert. Duizeligheid, zintuiglijke verstoringen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of onrust, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde klachten. Deze symptomen zijn over het algemeen mild tot matig van aard, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden meestal op in de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van deze symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Over het algemeen zijn deze symptomen tijdelijk en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aangeraden om het gebruik van citalopram geleidelijk en op geleide van de behoefte van de patiënt over een periode van enkele weken of maanden af te bouwen, wanneer de behandeling wordt beëindigd (zie "Onthoudingsverschijnselen na het staken" in rubriek 4.2).

Diabetes: Bij diabetes patiënten, kan een behandeling met een SSRI de glykemische instelling veranderen. Het kan nodig zijn om de dosering van insuline en/of orale antidiabetica aan te passen.

Insulten: Insulten zijn een potentieel risico bij het gebruik van antidepressiva. Het gebruik ervan moet worden stopgezet bij elke patiënt waar zich een insult heeft ontwikkeld. Citalopram dient vermeden te worden bij patiënten met een instabiele vorm van epilepsie. Patiënten waarbij de epilepsie onder controle is dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Het gebruik van citalopram dient stopgezet te worden als de frequentie van insulten toeneemt.

Electroconvulsieve Therapie (ECT): Er is beperkte klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van citalopram en ECT. Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden.

Manie: Citalopram dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie.
Citalopram dient te worden stopgezet bij iedere patiënt waar zich een manische fase ontwikkelt.

Bloedingen: Er zijn gevallen gemeld van afwijkende bloedingen zoals ecchymoses en purpura, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen tijdens het gebruik van SSRI's.
Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met citalopram en met name bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, middelen waarvan bekend is dat ze een invloed hebben op de functie van de bloedplaatjes of andere actieve stoffen die het risico op een bloeding kunnen verhogen (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingen.

Er dient rekening te worden gehouden met factoren die de beschikbaarheid van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kunnen beïnvloeden. Verhoogde spiegels van deze metaboliet kunnen in theorie het QTC-interval verlengen van hiervoor gevoelige individuen.
Echter, er zijn geen klinisch significante wijzigingen opgetreden, tijdens ECG controles van 2500 patiënten in klinische studies, waaronder 277 patiënten met pre-existente cardiale aandoeningen.

Sommige patiënten met paniekstoornissen ervaren een initieel anxiogeen effect bij het starten van de therapie. Een lage aanvangsdosering (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van gebruik) vermindert de kans op dit effect.

Monoamine oxydase remmers (MAO-remmers): MAO-remmers dienen niet in combinatie met SSRI's te worden gebruikt (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Citalopram dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met geneesmiddelen met een serotonerge werking zoals tramadol, tryptofaan, oxitriptan, sumatriptan of andere triptanen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Serotonine syndroom: In zeldzame gevallen is een serotonine syndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruiken. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonie en hyperthermie kan wijzen op de ontwikkeling van deze aandoening. De behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden stopgezet en een symptomatische behandeling dient te worden gestart.

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie en het syndroom van inefficiënte secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) is zelden gerapporteerd, maar dan met name bij ouderen en is over het algemeen reversibel na stopzetting van de therapie.

Sint Jan's kruid: Een toename van de serotonerge werking, zoals het serotoninesyndroom kan ontstaan bij gelijktijdig gebruik van citalopram en kruidenpreparaten die het Sint Jan's kruid bevatten (*Hypericum perforatum*). Daarom dienen citalopram en Sint Jan's kruid bevattende preparaten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5 Interacties).

Psychose: Behandeling van psychotische patiënten met depressieve perioden kan de psychotische symptomen doen verergeren.

Het gebruik van citalopram bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aanbevolen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn bij deze patiëntengroep. (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening.)

In gevallen van verminderde leverfunctie wordt een dosis reductie aanbevolen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening) en dient de leverfunctie nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Deze tabletten bevatten een kleine hoeveelheid lactosemonohydraat. De tabletten dienen niet te worden gebruikt door patiënten met een zeldzame erfelijke afwijking van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of het glucose-galactose malabsorptie syndroom.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamine-oxydase remmers (MAO-remmers):

MAO-remmers dienen niet te worden gebruikt in combinatie met SSRI's (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties)

Het metabolisme van citalopram is slechts gedeeltelijk afhankelijk van het hepatische cytochroom P450 isoenzym CYP2D6 en in tegenstelling tot sommige andere SSRI's, is citalopram enkel een zwakke inhibitor van dit belangrijke enzymesysteem dat betrokken is bij het metabolisme van veel geneesmiddelen (waaronder anti-arritmica, neuroleptica, beta-blokkers, tricyclische antidepressiva (TCA's) en sommige SSRI's).

De eiwitbinding is relatief laag (< 80%). Deze eigenschappen maken dat citalopram een laag potentieel bezit ten aanzien van klinisch significante geneesmiddeleninteracties.

Alcohol: De combinatie van alcohol en citalopram wordt afgeraden. Klinische studies hebben echter geen nadelige farmacodynamische interacties opgeleverd tussen citalopram en alcohol.

Serotonerge geneesmiddelen: Co-administratie met serotonerge geneesmiddelen (bv tramadol, dextrometofan, pethidine, tryptofaan, oxitriptan, sumatriptan en andere triptanen) kan leiden tot het serotonine syndroom. In combinatie met triptanen is er ook een potentieel risico op coronaire vasoconstrictie en hypertensie. Daarom is het gecombineerde gebruik van citalopram en deze actieve stoffen niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Lithium

Er bestaat geen farmacokinetische interactie tussen lithium en citalopram. Er zijn echter gevallen beschreven van het serotonine-syndroom als SSRI's gelijktijdig met lithium werden gebruikt. Derhalve dient het gelijktijdig gebruik van citalopram met lithium met voorzichtigheid betracht te worden en is nadere en frequentere klinische monitoring vereist.

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien patiënten tegelijkertijd worden behandeld met orale anticoagulantia, actieve stoffen waarvan bekend is dat ze bloedplaatjes beïnvloeden of andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding kunnen verhogen (b.v. NSAID's, acetylsalicylzuur, dipyridamol, ticlopidine, atypische antipsychotica, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva) (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (CYP2D6 substraat) leidde tot een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol. Er werd echter geen significant effect vastgesteld op de bloeddruk of hartslag.

Tijdens een farmacokinetische studie was er geen effect aangetoond op zowel citalopram als imipramine spiegels, hoewel de spiegel van de primaire metaboliet van imipramine, desipramine was toegenomen. Bij combinatie van desipramine met citalopram is een toename van de plasmaconcentratie vastgesteld. Een vermindering van de desipramine dosering kan nodig zijn.

Cimetidine, een bekende enzym inhibitor veroorzaakte een lichte verhoging in de gemiddelde steady-state spiegels van citalopram. Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen indien hoge doseringen van citalopram worden gebruikt in combinatie met hoge doseringen van cimetidine.

Een dynamische interactie tussen citalopram en het kruidenmiddel Sint Jan's kruid (*Hypericum perforatum*) kan optreden, leidend tot een toename van de bijwerkingen.

Er zijn geen farmacodynamische interacties vastgesteld tijdens klinische studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met benzodiazepines, neuroleptica, analgetica, lithium, alcohol, antihistaminica, antihypertensiva, beta-blokkers en andere cardiovasculaire geneesmiddelen.

Ervaring met citalopram heeft geen klinisch relevante interacties met neuroleptica opgeleverd. Echter, zoals geldt voor andere SSRI's, kan de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie niet worden uitgesloten.

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

Citalopram heeft, bij gelijktijdig gebruik van carbamazepine, een CYP3A4 substraat, geen invloed op de plasmaspiegels van carbamazepine en zijn metaboliet carbamazepine-epoxide. Echter, omdat carbamazepine een microsomale enzyminduceerder is, dient de mogelijkheid dat carbamazepine de klaring van citalopram kan verhogen te worden overwogen indien de beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap:

Gebaseerd op een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen, geven de beschikbare gegevens geen indicatie van een verhoogd risico op congenitale afwijkingen bij de pasgeborene. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond, maar wezen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3 Preklinische veiligheidsgegevens).

De volgende effecten zijn gerapporteerd bij neonaten waarbij SSRI's waren toegediend aan zwangere vrouwen tot vlak voor de geboorte of tot bij de geboorte: irritatie, tremor, hypertonie, verhoogde spierspanning, constant huilen, problemen met zuigen of met slapen. Deze kunnen duiden op serotonerge effecten of een onttrekkingssyndroom. Het tijdstip van optreden en de duur van deze symptomen zijn in theorie afhankelijk van de eliminatiehalfwaardetijd van het product.

Het gebruik van citalopram kan overwogen worden gedurende de zwangerschap indien noodzakelijk. De neonat dient te worden gecontroleerd ten tijde van het voorschrijven tot vlak voor de geboorte of tot de geboorte.

Een behandeling tijdens de zwangerschap dient nooit abrupt te worden gestopt.

Gebruik tijdens de lactatie:

Citalopram wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Het voordeel van borstvoeding dient zwaarder te wegen dan de potentiële bijwerkingen voor het kind.

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

Citalopram heeft geen nadelige invloed op het intellectuele vermogen en psychomotorische prestaties. Het valt echter te verwachten dat, bij patiënten waarbij psychotrope medicatie wordt voorgeschreven, er wat afname is van de waakzaamheid en concentratie ofwel als gevolg van de ziekte zelf, van de medicatie of door beiden. Patiënten dienen dan ook te worden gewaarschuwd omtrent hun vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld in klinische studies met de volgende frequenties:

Zeer vaak (>10%);

Vaak (>1 - <10%);

Soms (>0,1 - <1%);

Zelden (>0,01 - <0,1%);

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)

Psychische stoornissen

Zeer vaak (>10%); Slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, nervositeit

Vaak (1 - 10%); Slaapafwijkingen, verminderde concentratie, afwijkende dromen, amnesie, angst, verminderd libido, verhoogde eetlust, anorexie, apathie en verwarring

Soms (0,1 - 1%); Euforie en toegenomen libido

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); hallucinaties, manie, depersonalisatie, paniekstoornis (deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte)

Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

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).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak (>10%); Hoofdpijn, tremor, duizeligheid

Vaak (1 - 10%); Migraine en paresthesieën

Soms (0,1 - 1%); Extrapyramidale stoornissen en convulsies

Zelden: psychomotore onrust/akathisie (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); Serotonine syndroom

Hartaandoeningen

Zeer vaak (>10%); Palpitaties

Vaak (1 - 10%); Tachycardie

Soms (0,1 - 1%); Bradycardie

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); supraventriculaire en ventriculaire arritmieën

Bloedvataandoeningen

Vaak (1 - 10%); Orthostatische hypotensie, hypotensie en hypertensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak (>10%); Misselijkheid, droge mond, obstipatie, diarree

Vaak (1 - 10%); Dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie en toegenomen hoeveelheid speeksel

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak (1 - 10%); Afwijkingen van de mictie, polyurie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak (1 - 10%); Gewichtsafname en gewichtstoename

Lever- en galaandoeningen

Soms (0,1-1%); Verhoogde leverenzym waarden

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak (1-10%); Rhinitis en sinusitis

Soms (0,1-1%); Hoest

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak (1-10%); Falen van ejaculatie, vrouwelijk anorgasme, dysmenorroe en impotentie

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); Galactorroe

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak (>10%); Meer/vaker zweten

Vaak (1 - 10%); Rash en pruritis

Soms (0,1 - 1%); Fotosensitiviteit

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); Angio-oedeem

Oogaandoeningen

Zeer vaak (>10%); Abnormale accommodatie

Vaak (1 - 10%); Afwijkingen van de visie

Speciale zintuigenaandoeningen

Vaak (1-10%); Smaakafwijkingen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms (0,1-1%); Tinnitus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms (0,1-1%); Myalgie

Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); Arthralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak (> 10%); Asthenie
Vaak (1 - 10%); Moeheid en gapen
Soms (0,1 - 1%); Allergische reacties, syncope en malaise
Zeer zelden (< 0,01%, met inbegrip van geïsoleerde gevallen); Anafylactische reacties, prolactinaemie

Zeldzame gevallen van ecchymosen, vaginale bloedingen, gastro-intestinale bloedingen of andere cutane of slijmvliesbloedingen zijn gemeld.

Hyponatriëmie, waarschijnlijk veroorzaakt door een defect in de secretie van anti-diuretisch hormoon (SIADH), is als zeldzame bijwerking gemeld. Oudere patiënten blijken een risicogroep.

Onthoudingsverschijnselen na staken van de behandeling

Het staken van de behandeling met citalopram (vooral plotseling staken) leidt vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of onrust, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde verschijnselen. Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig en tijdelijk van aard; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en langdurig van aard zijn. Het wordt daarom aangeraden om, indien behandeling met citalopram niet meer noodzakelijk is, de behandeling geleidelijk te stoppen door de dosering af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.9. Overdosering

Citalopram wordt gegeven aan patiënten waarbij een mogelijk risico op suïcide aanwezig is. Er zijn enkele gevallen bekend van poging tot suïcide. Meestal ontbreken details betreffende de preciese dosering of combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol.

De fatale dosis is niet bekend. Patiënten hebben hoeveelheden tot aan 2 gram citalopram overleefd. De effecten zullen door alcohol worden gepotentieerd als dat tegelijkertijd wordt gebruikt. Er is een potentiële interactie met tricyclische antidepressiva en MAO-remmers.

Symptomen: Misselijkheid, braken, zweten, tachycardie, slaperigheid, coma, dystonie, convulsies, hyperventilatie en hyperpyrexie zijn gerapporteerd. De volgende hartverschijnselen zijn waargenomen: nodaal ritme, verlengd QT-interval en brede QRS complexen. Langdurige bradycardie met ernstige hypotensie en syncope is ook gerapporteerd.

Zelden, kunnen de verschijnselen van het "serotonine-syndroom" optreden bij acute vergiftiging. Dit omvat verandering van de mentale status, neuromusculaire hyperactiviteit en autonome instabiliteit. Hyperpyrexie en verhoging van het serum creatinine kinase is mogelijk. Rabdomyolyse is zeldzaam.

Behandeling: Er is geen specifiek antidotum. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Als de hoeveelheid ingenomen geneesmiddel groot en recent is, kan maagspoeling worden overwogen (als de patiënt niet bij bewustzijn is moet deze eerst worden geïntubeerd). Anders is het essentieel om geactiveerde kool toe te dienen om verdere absorptie te verminderen. Ook kan het gebruik van geschikte laxantia, b.v. natriumsulfaat, worden overwogen om de darmpassage te versnellen.

FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC-Code: N 06A B 04, Selectieve Serotonine Heropname Remmers

Biochemische and gedragsstudies toonden aan dat citalopram een potente inhibitor is van serotonine (5-HT) opname. Tolerantie ten aanzien van inhibitie van 5-HT opname wordt niet geïnduceerd door langdurige toepassing van citalopram.

Citalopram is de meest selectieve serotonineheropname remmer (SSRI) tot nu toe beschreven, en heeft geen of minimale effecten op de noradrenaline (NA), dopamine (DA) en gamma-aminoboterzuur (GABA) opname

In tegenstelling tot veel tricyclische antidepressiva en sommige van de andere SSRI's, heeft citalopram geen of een erg lage affiniteit voor een serie van receptoren waaronder 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ and D₂ receptoren, α_1 -, α_2 -, β -adrenoreceptoren, histamine H₁, muscarine, cholinergische, benzodiazepine, and opiaat receptoren.

In een aantal functionele in vitro testen in geïsoleerde organen als ook bij functionele in vivo testen is dit gebrek aan receptor affiniteit bevestigd.

De afwezigheid van effecten op receptoren kan verklaren waarom onder invloed van citalopram de traditionele bijwerkingen zoals droge mond, blaas- en darmstoornissen, wazig zien, sedatie, cardiotoxiciteit en orthostatische hypotensie minder optreden.

Onderdrukking van de REM slaap wordt beschouwd als een voorspellende factor van antidepressieve activiteit. Evenals tricyclische antidepressiva, andere SSRI's en MAO-remmers onderdrukt citalopram de REM slaap en verhoogt het de diepe langzame golfslaap.

Hoewel citalopram zich niet bindt aan opiaatreceptoren, potentieert het de anti-nociceptieve effecten van de gebruikelijke opiaat analgetica. Na toediening van citalopram bleek er een potentiëring van d-amfetamine geïnduceerde hyperactiviteit plaats te vinden.

De belangrijkste metabolieten van citalopram zijn allen SSRI's, hoewel hun potentie en selectiviteit ratio's minder zijn dan die van citalopram. De selectiviteit ratio's van de metabolieten zijn echter hoger dan die van vele van de andere SSRI's. De metabolieten dragen niet bij aan het algehele antidepressieve effect.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van citalopram is bijna volledig en is onafhankelijk van voedselinname (T_{max} gemiddeld 3,8 uur). Orale biobeschikbaarheid is ongeveer 80%.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume (V_{dβ}) is ongeveer 12,3 L/kg. Voor citalopram en haar belangrijkste metabolieten is de eiwitbinding minder dan 80%.

Biotransformatie

Citalopram wordt gemetaboliseerd tot het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en inactieve gedeamineerde propionzuur derivaten. Alle actieve metabolieten zijn ook SSRI's, hoewel zwakker werkzaam dan de moederverbinding.

Onveranderd citalopram is de belangrijkste verbinding aanwezig in plasma.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) is ongeveer 1,5 dagen en de systemische citalopram plasma klaring (Cl_s) is ongeveer 0,33 L/min. Orale plasma klaring (Cl_{oral}) is ongeveer 0,41 L/min. Citalopram wordt voornamelijk door de lever (85%) uitgescheiden en het restant (15%) via de nieren. Ongeveer 12-23% van de dagelijkse dosering wordt als onveranderd citalopram uitgescheiden in de urine.

Hepatische (residuele) klaring is ongeveer 0,35 L/min en de renale klaring ongeveer 0,068 L/min.

De kinetiek is lineair. Steady state plasma spiegels worden bereikt in 1-2 weken. Gemiddelde concentraties van 250 nmol/L (100-500 nmol/L) worden bereikt met een dagelijkse dosering van 40 mg.

Er bestaat geen duidelijke relatie tussen citalopram plasma spiegels en de therapeutische respons of bijwerkingen.

Oudere patiënten (≥65 jaar)

Langere halfwaardetijden en verminderde klaring als gevolg van een verminderde snelheid van metabolisme zijn vastgesteld bij oudere patiënten.

Verminderde leverfunctie

Citalopram wordt langzamer geëlimineerd in patiënten met een verminderde leverfunctie. De halfwaardetijd van citalopram is ongeveer twee keer zo lang en steady state citalopram concentraties bij een bepaalde dosering zullen ongeveer twee keer zo hoog zijn als bij patiënten met een normale leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Citalopram wordt langzamer geëlimineerd in patiënten met een milde tot matige vermindering van de nierfunctie, zonder een belangrijke invloed te hebben op de farmacokinetiek van citalopram. Op dit moment zijn er geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten bij wie de nierfunctie ernstig verminderd is. (creatinineklaring <20 ml/min).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In chronische toxiciteitsstudies bleek er geen reden tot bezorgdheid ten aanzien van het therapeutisch gebruik van citalopram.

Citalopram heeft geen mutagene of carcinogene potentie. Embryotoxische studies hebben skeletafwijkingen aangetoond bij maternale toxische doseringen. De effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacologische activiteit of kunnen een indirect effect zijn als gevolg van de maternale toxiciteit. Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Fosfolipidose is waargenomen in diverse organen na meerdere toedieningen bij ratten. Het effect was reversibel na stopzetting. Accumulatie van fosfolipiden is waargenomen bij lange termijn dierstudies met vele kation amphofylische geneesmiddelen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maiszetmeel
Polyvidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Opadry White 20H 58983
Hypromellose
Titaandioxide E171
Propyleenglycol
Hydroxypropylcellulose
Talk

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale bewaarcondities noodzakelijk voor dit product.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

1, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 of 250 filmomhulde tabletten in een PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakking.

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

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale vereisten.

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

Ranbaxy (UK) Limited
95 Park Lane, Mayfair,
London W1K 7TE
UK

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

RVG 31086

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17 maart 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening: 10 maart 2010, betreft rubriek 4.2, 4.4 en 4.8