


Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 1 van 18

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten
Citalopram Aurobindo 20 mg filmomhulde tabletten
Citalopram Aurobindo 30 mg filmomhulde tabletten
Citalopram Aurobindo 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg citalopram (in de vorm van citalopramhydrobromide)
20 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (in de vorm van citalopramhydrobromide)
30 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg citalopram (in de vorm van citalopramhydrobromide)
40 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram (in de vorm van citalopramhydrobromide)

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat

10 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 22,86 mg lactosemonohydraat
20 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 45,72 mg lactosemonohydraat
30 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 68,58 mg lactosemonohydraat
40 mg tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 91,44 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Citalopram Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten ingeslagen met 'A' aan de ene zijde en '05' aan de andere zijde.

Citalopram Aurobindo 20 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten ingeslagen met 'A' aan de ene zijde en '0' en '6' gescheiden door een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Citalopram Aurobindo 30 mg filmomhulde tabletten


Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten ingeslagen met 'J' aan de ene zijde en '9' en '9' gescheiden door een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Citalopram Aurobindo 40 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten ingeslagen met 'A' aan de ene zijde en '0' en '7' gescheiden door een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

<p>Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten</p> <p>RVG 119686, 119687, 122824, 119688</p>	 <p>AUROBINDO</p>
<p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p>	
<p>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</p>	<p>Rev.nr. 2402a Pag. 2 van 18</p>

Behandeling van depressieve episodes.
Behandeling van paniekstoornissen, met of zonder pleinvrees.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit middel dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosis, in de ochtend of in de avond. De tabletten kunnen ingenomen worden met of zonder voedsel, maar moeten wel met vocht ingenomen worden.

Volwassenen

Behandeling van depressieve episodes

Dit middel dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosering van 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag. Na de start van de behandeling kan een antidepressief effect pas na ten minste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 – 6 maanden volledig symptoomvrij is om voldoende bescherming te bieden tegen een mogelijke terugval.

Behandeling van paniekstoornis

Een enkele orale dosering van 10 mg wordt aanbevolen voor de eerste week voordat de dosering verhoogd wordt naar 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag. **Dit is om paradoxale reacties te vermijden (bijvoorbeeld paniek, angst) (zie rubriek 4.4).**

De eerste therapeutische effecten ontstaan normaal na 2-4 weken. Het kan tot 3 maanden duren totdat volledige therapeutische respons ontwikkeld is. Het kan nodig zijn de behandeling voor enkele maanden voort te zetten. Er is nog onvoldoende documentatie beschikbaar uit klinische studies over behandeling langer dan 6 maanden.

Oudere patiënten (>65 jaar)

Voor ouderen patiënten dient de aanbevolen dagelijkse dosering gehalveerd te worden, dat wil zeggen 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximumdosering voor ouderen is 20 mg per dag.

Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:


Dit middel dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

Verminderde leverfunctie

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten en extra behoedzaam te zijn bij het verhogen van de dosering bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Deze patiënten dienen klinisch gevolgd te worden.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde nierfunctie hoeven geen speciale voorzorgen getroffen te

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 3 van 18

worden met betrekking tot de dosering. Het gebruik van citalopram bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie (creatineklaring minder dan 20 ml/min) wordt afgeraden, aangezien er geen informatie beschikbaar is over gebruik bij deze patiënten.

Langzaam CYP2C19-metabolisme

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze een langzaam CYP2C19-metabolisme hebben. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2). Voor de verschillende doseringsregimes dienen geschikte sterktes voorgeschreven te worden.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van behandeling

Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. Bij het staken van de behandeling met citalopram moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op mogelijke ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosering of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosering, echter in een geleidelijker tempo.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Dit middel is gecontra-indiceerd in combinatie met linozolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

Dit middel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het aangeboren lange-QT-syndroom.

Dit middel is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers)

Bij enkele van deze gevallen vertoonden de patiënten symptomen die leken op het serotoninesyndroom. Dit middel dient niet te worden gebruikt in combinatie met een MAO-remmer, inclusief selegiline in dagelijkse doseringen hoger dan 10 mg per dag.


Dit middel dient niet te worden gebruikt voor 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of voor een periode na staken van een reversibele MAO-remmer (RIMA) zoals gespecificeerd in de productinformatie van de RIMA. Een MAO-remmer dient niet te worden gestart binnen 7 dagen na het staken van citalopram (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor informatie over de behandeling van ouderen en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en patiënten met een langzaam CYP2C19-metabolisme, zie rubriek 4.2.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Dit middel 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

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 4 van 18

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.

Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na het begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk door inadequate afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van SSRI's en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risicogroep te zijn.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering hiervan


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 een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor citalopram wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een verhoogd risico van aan zelfmoord verwante gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn bij een depressieve stoornis. Daarom dienen dezelfde voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij behandeling van patiënten met depressieve stoornis als bij behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

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 doseringsaanpassingen. Patiënten (en mantelzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/Psychomotore onrust

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 5 van 18

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en behoefte tot bewegen, vaak gepaard gaande met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De grootste kans op deze verschijnselen is tijdens de eerste weken van behandeling. Het verhogen van de dosis in patiënten met deze symptomen kan schadelijk zijn.

Manie

Bij patiënten met een manisch-depressief ziektebeeld kan een verschuiving naar de manische fase plaatsvinden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt bij patiënten bij wie een manische fase intreedt.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met SSRI's

Ontwenningverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In recidief-preventie-klinische studies met citalopram, werden bijwerkingen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram stakten *versus* 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

De kans op ontwenningverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de therapieduur en dosering, en de snelheid waarmee de dosering wordt afgebouwd. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.

Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze binnen 2 weken, echter in sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden de citalopram-dosering langzaam af te bouwen over een periode van enkele weken tot maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2 'Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van behandeling').

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een SSRI-behandeling de glycemische instelling beïnvloeden, waardoor de insuline dosering en/of dosering van orale antidiabetica wellicht moet worden aangepast.

Insulten


Insulten zijn een potentieel risico bij gebruik van antidepressiva. Het gebruik van citalopram moet worden gestaakt wanneer bij een patiënt insulten optreden. Citalopram moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig gevolgd worden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt als de frequentie van insulten toeneemt.

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van SSRI's en ECT; voorzichtigheid is dan ook geboden.

Bloedingen

Er zijn gevallen gemeld van toegenomen bloedingstijd en/of abnormale bloedingen, zoals ecchymoses, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen, bij het

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 6 van 18

gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in combinatie met werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of andere werkzame stoffen die het risico op bloedingen vergroten, en bij patiënten die bekend zijn met stollingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is het serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremoren, myoclonus, hyperthermie, veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen kunnen wijzen op het ontstaan van dit syndroom. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

Serotonerge medicatie

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

Voorzichtigheid is geboden met buprenorfine.

Psychose

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan een toename veroorzaken van psychotische symptomen.

Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van citalopram met kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Daarom dienen citalopram en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Verlenging van het QT-interval


Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziekten (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

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

Verstoringen van de elektrolytenbalans, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, verdient een ECG overweging voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met citalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ECG worden gemaakt.

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 7 van 18

Nauwekamerhoekglaucoom

SSRI's, inclusief citalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, resulterend in verhoogde intra-oculaire druk en nauwekamerhoekglaucoom. Citalopram Aurobindo moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

Lactose monohydraat

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Citalopram Aurobindo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers


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

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer) gebruikten, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers moclobemide en linezolid, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en begonnen met een MAO-remmer.

Sommige gevallen worden gepresenteerd met kenmerken die lijken op het serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie van de werkzame stof met een MAO-remmers zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie.

Verlenging van het QT-interval

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect kan bij gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-anti-aritmica, antipsychotica (zoals fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandeling bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine).

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 8 van 18

Pimozide

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename van de AUC en C_{max} van pimozide, hoewel niet consequent in de gehele studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde toename van het QTc-interval van ongeveer 10 msec. Gezien deze interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Selegiline (selectieve MAO-B remmer)

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie waarbij gelijktijdig citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) (een selectieve MAO-B remmer) werd toegediend toonde geen klinisch relevante interactie. Het gelijktijdig gebruik van selegiline (in doseringen boven 10 mg per dag) met citalopram is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen

Lithium en tryptofaan

Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in klinische studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met lithium. Echter, er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. Zoals gebruikelijk dient de lithiumspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld tramadol en sumatriptan) kan leiden tot versterkte serotonine (5-HT) geassocieerde effecten. Totdat verdere informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden met buprenorfine.

Sint-Janskruid


Farmacodynamische interacties tussen SSRI's en het kruidengeneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie 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 de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld atypische antipsychotica) die het risico van bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er zijn geen klinische studies die de risico's en baten van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsieve therapie en citalopram vaststellen (zie rubriek 4.4).

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 9 van 18

Alcohol

Geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties zijn aangetoond tussen citalopram en alcohol. Toch wordt de combinatie van citalopram en alcohol afgeraden.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die in staat zijn de convulsiedrempel te verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva [SSRI's], neuroleptica [thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquin, bupropion en tramadol).

Farmacokinetische interacties

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende iso-enzymen van het cytochroom P450 systeem; CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram door meer dan één CYP wordt gemetaboliseerd, betekent dat remming van de biotransformatie minder waarschijnlijk is, omdat remming van één enzym kan worden gecompenseerd door een ander enzym. Daarom is de gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk zeer waarschijnlijk een kleine kans om farmacokinetische geneesmiddelen interacties te veroorzaken.

Voedsel

Er zijn geen meldingen van beïnvloeding van de absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram door voedsel.

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interactie aan (zie ook hierboven).


Cimetidine

Cimetidine (een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de *steady-state*-waarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine.

Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol (een CYP2C19-remmer) 30 mg eenmaal daags leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van citalopram met CYP2C19-remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Mogelijk is een doseringsaanpassing nodig.

Metoprolol

Voorzichtigheid is geboden indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een smalle therapeutische index hebben, bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CNS die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6,

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 10 van 18

bijvoorbeeld antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol, maar veroorzaakte geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

Effecten van citalopram en andere geneesmiddelen

Tijdens een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie bleek dat gelijktijdige toediening van citalopram met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol, maar niet in een statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme bij gezonde vrijwilligers. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van metoprolol en citalopram. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

In vergelijking met andere significante CYP-remmende SSRI's zijn citalopram en demethylcitalopram verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Er werden geen of slechts geringe niet-klinisch relevante veranderingen gezien wanneer citalopram werd gegeven in combinatie met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline en risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en de metaboliet carbamazepine-epoxide) en triazolam).

Geen farmacokinetische interactie werd waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat aangeeft dat citalopram P-glycoproteïne induceert noch remt).

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram of imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipraminedosering kan nodig zijn.


4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 uitkomsten van blootstellingen) duiden niet op malformatieve foetale/neonatale toxiciteit. Echter, citalopram dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, citalopram hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, toevallen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremoren, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid,

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2402a Pag. 11 van 18
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	

en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel ontwenningverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

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

Borstvoeding

Citalopram wordt uitgescheiden in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgelateerde dagelijkse dosering van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen, of alleen milde bijwerkingen zijn geobserveerd in zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind. Voorzichtigheid wordt geadviseerd.

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

Mannelijke vruchtbaarheid

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Citalopram Aurobindo heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.


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

4.8 Bijwerkingen


Bijwerkingen gezien bij citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen veelal in hevigheid en frequentie af naarmate de behandeling vordert. De bijwerkingen zijn weergegeven per MedDRA orgaanklasse (SOC) op *Preferred Term* (PT) niveau.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: hyperhidrose, droge mond, insomnie, somnolentie, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.


De tabel toont het percentage van bijwerkingen die zijn geassocieerd met SSRI's en/of citalopram in $\geq 1\%$ van de patiënten in dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies of in de postmarketing fase. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten	
RVG 119686, 119687, 122824, 119688	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 12 van 18

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Hypersensitiviteit
	Zeer zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Vasopressine hypersecretie (Schwartz-Bartter syndroom/SIADH)
	Niet bekend	Ongepaste ADH afgifte Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtsverlies, verhoogde eetlust
	Soms	Gewichtstoename, anorexia
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agitatie, nervositeit
	Vaak	Libido afgenomen, abnormaal orgasme (vrouw), angst, verwarde staat, apathie, verminderde concentratie, abnormale dromen, geheugenverlies
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie, euforie, verhoogd libido
	Niet bekend	Paniekaanval, bruxisme, rusteloosheid, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Lethargie (drang om te slapen), slapeloosheid, tremoren, Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
	Vaak	Paresthesie, slaapstoornissen, migraine, smaakstoornissen, verstoringen in de aandacht
	Soms	Flauwvallen, krampen, extrapyramidale stoornissen, syncope
	Zelden	Grand mal convulsie, dyskinesie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Serotoninesyndroom, bewegingsstoornissen,

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten	
RVG 119686, 119687, 122824, 119688	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 13 van 18

		convulsies
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Abnormale accommodaties
	Vaak	Visuele stoornis
	Zelden	Mydriasis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	hartkloppingen
	vaak	tachycardie
	Soms	Bradycardie
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT-interval verlengd, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie, hypertensie, orthostatische hypotensie
	Zelden	Bloedingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Geeuwen, rinitis, sinusitis
	Soms	Hoesten
	Niet bekend	Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid, obstipatie
	Vaak	Diarree, braken, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, verhoogde speekselproductie
	Niet bekend	Maagdarmbloedingen (inclusief rectale bloedingen)
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
	Niet bekend	Leverfunctietest abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Vaak	Pruritus, huiduitslag
	Soms	Urticaria, alopecia, purpura, fotosensitiviteitsreactie
	Zeer zelden	Angio-oedeem
	Niet bekend	Ecchymose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Polyurie, mictiestoornis
	Soms	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornis, falende zaadlozing, dysmenorroe
	Soms	Vrouw: Menorragie
	Niet bekend	Vrouw: Metrorragie, Postpartumbloeding ² Man: Priapisme Galactorroe
Algemene aandoeningen en	Zeer vaak	Asthenie

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten	
RVG 119686, 119687, 122824, 119688	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 14 van 18

toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem, malaise

¹ Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

² Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Botfracturen

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd 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.

QT interval verlenging

In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief Torsade de Pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziektes (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met een SSRI

Het staken van behandeling met citalopram (zeker wanneer abrupt gestopt wordt) leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremoren, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelflimiterend, echter in sommige individuen kunnen ze ernstig zijn en langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosering langzaam af te bouwen wanneer behandeling met citalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.


4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale meldingen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

Symptomen

De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij een overdosis van citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, QT-interval verlenging, coma, braken, tremoren, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire aritmie.

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 15 van 18

Behandeling

Er is geen antidotum bekend voor citalopram. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Maagspoeling, osmotisch werkend laxermiddel (zoals natriumsulfaat) en het gebruik van geactiveerd kool dienen te worden overwogen. Indien het bewustzijn verminderd is dient de patiënt geïntubeerd te worden. ECG en vitale functies moeten bewaakt worden.

Controle van het ECG wordt geadviseerd in het geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve serotonineheropnameremmers

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

Tolerantie ten aanzien van de remmende werking op de opname van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram. De antidepressieve werking is waarschijnlijk verbonden met de specifieke remming van serotonine opname in de neuronen in de hersenen.

Dit middel heeft bijna geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram Aurobindo heeft geen of zeer lage affiniteit voor cholinerge, histaminerge en verschillende adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Citalopram Aurobindo is een bicyclische isobenzofuraan-derivaat die chemisch niet gerelateerd is aan tricyclische en tetracyclische antidepressiva of andere beschikbare antidepressiva. De voornaamste metabolieten van citalopram zijn ook selectieve serotonineheropnameremmers, zij het met een lagere potentie. De metabolieten leveren geen bijdrage aan het therapeutische effect.


In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen, was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 (90% BI van 5,9-9,1) msec bij een dosering van 20 mg/dag en van 16,7 (90% BI van 15,0-18,4) msec bij een dosering van 60 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 16 van 18

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

Biotransformatie

Dit middel wordt gemetaboliseerd tot het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeammineerde propionzuur-derivaat. Het propionzuur-derivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylsitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonine opname remmers, zij het in mindere mate dan de oorspronkelijke stof.

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

Eliminatie

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

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

Steady-state plasmaconcentraties 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 met betrekking tot patiënten

In oudere patiënten is een verlengde eliminatie-halfwaardetijd en een verminderde klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme aangetoond. De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde 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 milde tot matig gestoorde nierfunctie. Een langere halfwaardetijd en lichte stijging in de blootstelling aan citalopram zijn waargenomen, 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 (kreatine klaring minder dan 20 ml/min).

Polymorfisme

Slechte CYP2C19 metaboliseerders hebben een tweemaal zo hoge plasmaconcentratie van escitalopram in vergelijking met extensieve metaboliseerders. Er zijn geen relevante verschillen gevonden in blootstelling bij slechte CYP2D6 metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen speciaal risico zien voor mensen, op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en kankerverwekkend vermogen. Na meerdere toedieningen bij ratten is fosfolipidose waargenomen in verscheidene organen. Na staken van de behandeling was dit effect reversibel. Accumulatie van fosfolipiden is bij veel kation-amfifilische geneesmiddelen waargenomen in langdurige dierstudies. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet duidelijk.

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 17 van 18

Voortplantingsstudies in ratten hebben botanomalieën in de nakomelingen aangetoond, maar toonden geen verhoogde frequentie van malformaties. De effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacologische activiteit of kunnen een consequentie zijn van toxiciteit in de moeder. Perinatale studies en studies na de geboorte hebben een verlaagde overleving van de nakomelingen laten zien tijdens de periode van lactatie. Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen, en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat
maiszetmeel
copovidon
croscarmellose natrium
microkristallijne cellulose
magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose 6 cP
macrogol 400
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.


6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Citalopram Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in heldere PVC/PVdC-aluminiumfolie blisterverpakking en witte, ondoorzichtige HDPE-fles met polypropyleensluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 en 100 tabletten

HDPE fles-verpakking: 100 en 250 tabletten

Citalopram Aurobindo 10, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten RVG 119686, 119687, 122824, 119688	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2402a Pag. 18 van 18

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 119686 - Citalopram Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten
RVG 119687 - Citalopram Aurobindo 20 mg filmomhulde tabletten
RVG 122824 - Citalopram Aurobindo 30 mg filmomhulde tabletten
RVG 119688 - Citalopram Aurobindo 40 mg filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10 mg, 20 mg en 40 mg:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 2017
30 mg:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2019

Datum van laatste verlenging: 05 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 28 maart 2024