

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram CF 10 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram CF 20 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram CF 30 mg, filmomhulde tabletten
Citalopram CF 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Citalopram CF 10 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 12,495 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 10 mg citalopram.
Citalopram CF 20 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 20 mg citalopram.
Citalopram CF 30 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 37,485 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 30 mg citalopram.
Citalopram CF 40 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 49,98 mg citalopramhydrobromide overeenkomend met 40 mg citalopram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Citalopram CF 10 mg, filmomhulde tabletten:
Ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

Citalopram CF 20 mg, filmomhulde tabletten:
Ronde, witte tabletten met breukstreep en een diameter van 8 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Citalopram CF 30 mg, filmomhulde tabletten:
Ronde, witte tabletten met breukstreep en een diameter van 9 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Citalopram CF 40 mg, filmomhulde tabletten:
Ronde, witte tabletten met breukstreep en een diameter van 10 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden met ernstige depressie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Citalopram dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosis van 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.

Speciale populaties

Ouderen (> 65 jaar)

Voor ouderen dient de aanbevolen dagelijkse dosering gehalveerd te worden, d.w.z. 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximum dosis voor ouderen is 20 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis 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).

Trage CYP2C19 metabolisierders

Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis 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 dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

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 ontwenningsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer onverdraaglijke ontwenningsverschijnselen 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.

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.

Duur van de behandeling

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Een anti-depressief effect kan pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt gedurende 4-6 maanden volledig symptoomvrij is. Citalopram dient langzaam uitgesloopen te worden; het wordt aangeraden om de dosering in 1-2 weken geleidelijk te verlagen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6,1 vermelde hulpstoffen.
- MAOIs (monoamine oxidase remmers).
In sommige gevallen zijn verschijnselen van het serotonine-syndroom gerapporteerd.
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) krijgen, waaronder selegiline in doses van meer dan 10 mg per dag. 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 SPC 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 (zie rubriek 4.5).
- 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).
- Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlaging van het QT-interval of het aangeboren lange QT-syndroom.
- Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrie patiënten

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.

Paradoxe 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (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 suicide in het vroege stadium 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 episoden van depressieve stoornis. Daarom dienen dezelfde voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij behandeling van patiënten met episoden van 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 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/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

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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 zonnodig te worden aangepast.

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 intraoculaire druk en nauwekamerhoekglaucoom. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

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 stoffen

Citalopram dient niet te worden toegepast naast andere geneesmiddelen of voedingssupplementen met serotonerge effecten, zoals triptanen (waaronder sumatriptan), opioïden (waaronder tramadol), oxitropan [ook bekend als 5-hydroxytryptofaan (5-HTP)] 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). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 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 elektro-convulsie-therapie (ECT), derhalve is voorzichtigheid geboden.

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).

Ontwenningssverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met of SSRI's

Ontwenningssverschijnselen 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 werden onttrekingsverschijnselen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram stakten versus 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

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, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

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.

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 rubriek 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.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 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.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Dosistitratie

In het begin van de behandeling kan er slapeloosheid 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 serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Gevalen van ernstige en soms fatale reacties zijn beschreven in patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine oxidase (MAO) remmer inclusief de irreversibele MAO remmer selegiline, de reversibele MAO remmers linezolide en 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).

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-antiarritmica, 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), enz.

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 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

relevante interactie aan. Het gelijktijdige gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen hoger dan 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge stoffen

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. 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 opioïden (waaronder tramadol), triptanen (waaronder sumatriptan) en serotonerge voedingssupplementen zoals bijvoorbeeld oxitriptan [ook bekend als 5-hydroxytryptofaan (5-HTP)] en tryptofaan kan leiden tot toename van aan serotonine (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 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 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).

Farmacokinetische interacties

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Biotransformatie van citalopram naar desmethylcitalopram 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.

Inloed 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 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. Mogelijk is een dosisaanpassing nodig.

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

Voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer deze middelen gelijktijdig met CYP2C19 remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine worden gebruikt. Een verlaging van de dosis van citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de monitoring van bijwerkingen bij gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.4).

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

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

Metoprolol

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.

Citalopram en desmethylcitalopram 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

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).

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.

4.6 Vruchtbaarheid, 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.

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.

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.

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).

Borstvoeding

Citalopram wordt via de moedermelk uitgescheiden. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgerelateerde 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.

Vruchtbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Gegevens uit dieronderzoek 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 heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van citalopram zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Zij treden 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, 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 ($< 1/10000$); niet bekend (kan niet geschat worden m.b.v. de beschikbare gegevens).

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen						Overgevoeligheid Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen						Inadequate ADH-secretie (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Afname eetlust, gewicht verlaagd	Verhoogde eetlust, gewicht verhoogd	Hypotriëmie		Hypokaliëmie

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten		RVG 25149
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen		Agitatie, verminderd libido, angst, nervositeit, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouwen), abnormale dromen	Agressie, depersonalisatie, hallucinaties, manie			Paniek-aanvallen, bruxisme, rusteloosheid, suïcidale gedachtevorming, suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn	Tremor, paresthesie, duizeligheid, aandachtsstoornissen	Syncope	Grand mal toevallen, dyskinesie, smaakstoornis		Convulsie, serotonine-syndroom, extrapiramidale aandoening, akathesie, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen			Mydriasis			Visuele beperking
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus				
Hartaandoeningen			Bradycardie, tachycardie			Electrocardiogram QT-verlengd, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen				Bloedingen		Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		Geeuwen				Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond, misselijkheid	Diarree, braken, constipatie				Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale hemorrhagie)

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten		RVG 25149
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis		Abnormale leverfunctietesten
Huid- en onderhuid-aandoening en	Hyperhidrose	Pruritus	Urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteitsreactie			Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Myalgie, artralgie				
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis, ejaculatioestoornis, falende zaadlozing	Vrouw: zwaar menstrueel bloeden			Galactorroe, vrouw: intermenstrueel bloeden, postpartumbloeding ² man: priapisme
Algemene aandoening en en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, koorts	Oedeem			

¹ 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).

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

QT intervalverlenging

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, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Botfracturen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Ontwenningsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met een SSRI

Het stoppen van de behandeling met SSRI's/SNRI's (in het bijzonder wanneer abrupt wordt gestopt) leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. De meest vaak gemelde symptomen zijn: duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), opwinding of angst, misselijkheid en/of braken, tremoren, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, 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)

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

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. Vitale tekenen dienen gecontroleerd te 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 categorie: antidepressiva, selectieve serotonine-heropname-remmers
ATC code: N06AB04

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tolerantie ten aanzien van de remmende werking op de opname van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram.

De antidepressieve werking hangt vermoedelijk samen met de specifieke remming van de serotonine-opname in de hersenneuronen.

Citalopram heeft vrijwel geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram vertoont geen of slechts geringe affiniteit voor cholinerge, histaminerge en een verscheidenheid aan adrenerge, serotonerge en dopaminerge receptoren.

Citalopram is een bicyclisch isobenzofuraan-derivaat en is chemisch niet verwant aan tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva. De voornaamste metabolieten van citalopram zijn, evenals citalopram, selectieve serotonine-opnameremmers, zij het in mindere mate. Voor zover bekend leveren de metabolieten geen bijdrage aan het therapeutisch effect.

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% CI van 5,9-9,1) msec bij een dosis van 20 mg/dag en van 16,7 (90% CI van 15,0-18,4) msec bij een dosis van 60 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Absorptie

Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld na ongeveer 4 (1-7) uur bereikt. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname. De 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.

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

Eliminatie

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

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

Steady-state concentraties worden na 1-2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag wordt een

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l. Er is geen eenduidige relatie aangetoond tussen de citalopram plasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

De eliminatiehalfwaardetijd van citalopram is groter bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie en een kleine toename in de spiegels van citalopram is waargenomen. De eliminatie van citalopram verloopt trager, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

Bij ratten trad na herhaaldelijke toediening van een toxische dosering fosfolipidose in verschillende organen op. Dit reversibele effect is ook bekend van lange termijn studies in vele andere kation-amphofiele geneesmiddelen. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Reproductie toxiciteitstudies in ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij het nageslacht, maar geen toegenomen frequentie van misvormingen. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of kunnen indirect het gevolg zijn van de toxiciteit van de moeder. Peri- en post-natale studies lieten een verminderde overleving in het nageslacht zien tijdens de lactatie. Het mogelijke risico bij de mens is onbekend.

Gegevens uit dieronderzoek 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:

Mannitol

Microkristallijne cellulose

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVDC/Al blister:
Citalopram CF 10 mg, filmomhulde tabletten
5 jaar
Citalopram CF 20 mg, filmomhulde tabletten
5 jaar
Citalopram CF 30 mg, filmomhulde tabletten
3 jaar
Citalopram CF 40 mg, filmomhulde tabletten
5 jaar

HDPE flacon:
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al doordrukstrips in kartonnen buitenverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten per verpakking,
100x1 eenheidsblisterverpakking.

HDPE tablettencontainer met LDPE deksel: 250 of 500 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Citalopram CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25147	
Citalopram CF 20 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25148	
Citalopram CF 30 mg , filmomhulde tabletten	RVG 31114	
Citalopram CF 40 mg , filmomhulde tabletten	RVG 25149	
Citalopram hydrobromide		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-18

4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 25147 Citalopram CF 10 mg, filmomhulde tabletten
RVG 25148 Citalopram CF 20 mg, filmomhulde tabletten
RVG 31114 Citalopram CF 30 mg, filmomhulde tabletten
RVG 25149 Citalopram CF 40 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2001
Datum van laatste verlenging: 6 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 5 februari 2024

Department of Regulatory Affairs	Date: 02-2024	Authorisation	Disk: JW/014093	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------