

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cipramil 20, omhulde tabletten 20 mg

Cipramil 40, omhulde tabletten 40 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cipramil 20: 1 tablet bevat citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

Cipramil 40: 1 tablet bevat citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

Ovale witte tabletten, met breukgleuf

Cipramil 20 is gemerkt "C" en "N", de omvang van de tablet is 8 mm x 5,5 mm.

Cipramil 40 is gemerkt "C" en "R", de omvang van de tablet is 11,5 mm x 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episodes van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

De dosering dient individueel te worden ingesteld. In klinisch onderzoek was de meest effectieve dosering 40 mg per dag; 20 mg per dag kan in individuele gevallen voldoende zijn.

Om de kans op bijwerkingen in de beginfase van de behandeling te verminderen kan het aanbeveling verdienen met een lagere dosering (20 mg per dag) te starten.

De maximale dosering is 60 mg per dag.

Oudere patiënten:

Op grond van farmacokinetische gegevens bedraagt de aanbevolen dosering 20 mg per dag.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering verhoogd worden tot maximaal 40 mg per dag. In klinisch onderzoek bij ouderen werden in dit doseringsgebied geen specifieke veiligheidsproblemen gerapporteerd.

Kinderen:

Aangezien de veiligheid en werkzaamheid van citalopram bij kinderen nog onvoldoende is onderzocht, wordt het gebruik bij kinderen ontraden.

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

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie dient de dosering niet meer dan 30 mg te bedragen.

Citalopram kan eenmaal daags worden toegediend, in de ochtend of in de avond, en kan zowel tijdens, als onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen. Zoals bij andere antidepressiva kan, in geval van adequate dosering, een antidepressief effect pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt, net als bij andere antidepressiva, bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 - 6

maanden volledig symptomvrij is.

Indien overwogen wordt de behandeling te staken, wordt geadviseerd de behandeling uit te sluiten gedurende één tot twee weken.

Bij de keuze van de dosering dient rekening te worden gehouden met een ca. 25% hogere biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof (Cipramil 40 mg/ml RVG 22687), vergeleken met de tablet. Als gevolg hiervan komt de dosering van de tabletten als volgt overeen met de dosering van de druppelvloeistof:

Tabletten Druppelvloeistof

20 mg 16 mg (8 druppels)

30 mg 24 mg (12 druppels)

40 mg 32 mg (16 druppels)

60 mg 48 mg (24 druppels)

4.3 Contra- indicaties

Overgevoeligheid voor citalopram of een van de overige bestanddelen.

Gelijktijdige behandeling met pimozide.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien een patiënt wordt overgezet van een MAO-remmer naar citalopram kan de behandeling met citalopram worden geïnitieerd:

- tenminste twee weken na het staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer, of
- na het staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer volgens de aanwijzingen gegeven in de IB-tekst van de betreffende 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. In zeldzame gevallen is het optreden van een serotonine-syndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen als agitatie, tremoren, myoclonieën en hyperthermie zijn een indicatie voor een dergelijk syndroom.

In vivo-onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaspiegels van citalopram en zijn metabolieten afhankelijk zijn van het sparteïne/debrisoquine-fenotype en van het mephenytoïne-fenotype. Het is echter niet nodig individueel te doseren op basis van deze fenotypes.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Zoals ook geldt voor andere antidepressiva kan bij gebruik van citalopram een depressieve fase van een manisch-depressieve psychose overgaan in een manische fase. In dit geval dient de behandeling met citalopram gestaakt te worden en een adequate behandeling gestart te worden.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia, trombocytenaggregatieremmers (bijvoorbeeld NSAID's, acetylsalicylzuur, ticlopidine e.d.) of andere geneesmiddelen, die het risico op bloedingen kunnen vergroten, gebruiken.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van abnormale bloedingen.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van serotonine heropnameremmers en fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder het serotonine-syndroom. Citalopram dient niet gelijktijdig met een MAO-remmer of binnen 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer gebruikt te worden. Tussen het stopzetten van de behandeling met citalopram en de start van de behandeling met een MAO-remmer dient tenminste 7 dagen gewacht te worden (zie voor een differentiatie tussen reversibele en irreversibele MAO-remmers "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

De combinatie met pimozide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers, die behandeld werden met citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen veroorzaakte slechts een geringe toename van de AUC en C_{max} van pimozide van ongeveer 10%, welke niet statistisch significant was. Ondanks de geringe toename van de pimozide plasmaspiegels, nam het QTc interval meer toe na gelijktijdig toediening van citalopram en pimozide (gemiddeld 10 ms), dan na een enkelvoudige toediening van pimozide alleen (2 ms gemiddeld). Aangezien deze interactie reeds bij een enkelvoudige dosis van pimozide werd waargenomen, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontraïndiceerd.

Farmacokinetische interacties op basis van plasma-eiwit binding zijn niet te verwachten. Citalopram is een zwakke remmer van het sparteïne oxygenase (CYP2D6). Alhoewel klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties met citalopram niet te verwachten zijn, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met een ander geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd. Er werd geen farmacokinetische interactie gevonden tussen citalopram en levomepromazine.

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

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

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.

De serotonerge werking van triptanen kan mogelijk worden versterkt door selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's). Totdat verdere informatie beschikbaar is wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT agonisten ontraden.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia, trombocytenaggregatieremmers (bijvoorbeeld NSAID's, acetylsalicylzuur, ticlopidine e.d.) of andere geneesmiddelen, die het risico op bloedingen vergroten, gebruiken.

Er zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond met alcohol. In klinisch onderzoek zijn geen farmacodynamische interacties gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van citalopram en benzodiazepines, analgetica, antihistaminica, antihypertensiva, betablockers en andere cardiovasculaire geneesmiddelen.

Over een gelijktijdige toepassing van citalopram en ECT zijn weinig gegevens bekend.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van citalopram in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Bij zwangerschap slechts gebruiken na overleg met de arts. Citalopram en zijn metabolieten gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk en derhalve dient citalopram niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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.

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

Elk psychoactief geneesmiddel kan het beoordelings- en reactievermogen verminderen. Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurende goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten derhalve worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze beïnvloed kunnen worden.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een groot aantal symptomen die samenhangen met of afhankelijk zijn van de klinische status van de ziekte. Het is daarom soms moeilijk te bepalen of de waargenomen symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van de bijwerkingen van citalopram.

De tabel hieronder beschrijft de bijwerkingen geclassificeerd naar orgaansysteem en frequentie:

Zeervaa (>10%)

Vaak (1-10%)

Soms (0,1-1%)

Zelden (0,01-0,1%)

Zeervelden (<0,01%)

Niet bekend (kan niet worden berekend uit beschikbare data)

Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch systeem

Zelden bloedingen (bijvoorbeeld ecchymosis, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere bloedingen van de huid of slijmvliezen)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak gewichtsafname

Psychische stoornissen

Zeervaa somnolentie, slapeloosheid

Vaak anorexie, nervositeit, angst, agitatie, libidoverlies, concentratiestoornissen, verwardheid, abnormale dromen

Niet bekend suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Zeervaa tremoren, hoofdpijn

Vaak duizeligheid, paresthesieën

Zeervelden extrapiramidale verschijnselen

Aandoeningen van het oog

Vaak abnormale accommodatie

Aandoeningen van het oor en evenwichtsorgaan

Soms tinnitus

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Vaak rhinitis, sinusitis

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Zeervaa misselijkheid, droge mond, obstipatie

Vaak diarree, dyspepsie, braken, buikpijn, flatulentie

Aandoeningen van huid of onderhuid

Zeer vaak transpireren

Vaak rash, pruritus

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak myalgie

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Vaak mictiestoornissen

Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten

Vaak ejaculatiestoornissen, impotentie

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer vaak asthenie

Vaak vermoeidheid

Zelden koorts

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 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik)

Het is mogelijk dat er onthoudingsverschijnselen optreden bij staken van de behandeling, hoewel de beschikbare pre-klinische en klinische gegevens niet de indruk wekken dat citalopram afhankelijkheid veroorzaakt. De volgende symptomen zijn in verband hiermee gemeld: duizeligheid, paresthesieën, misselijkheid en angst. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is overigens mild en zelf-limiterend van aard. Indien overwogen wordt de behandeling te staken, wordt geadviseerd de dosering uit te sluiten gedurende één tot twee weken.

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

4.9 Overdosering

Er zijn acht gevallen bekend van een acute overdosis citalopram, in een dosering tot 2000 mg, waarbij de volgende symptomen werden waargenomen: somnolentie, coma, stupor, insulten, sinus tachycardie, transpireren, misselijkheid, braken, cyanose, hyperventilatie.

Alle patiënten herstelden. Het klinisch beeld was niet eenduidig, geen van de symptomen werd in meer dan twee gevallen gerapporteerd.

Er zijn zes fatale gevallen bekend. In een geval was er sprake van verdenking van overdosering op basis van hoge post-mortem plasmaconcentraties. Een betrouwbare interpretatie van deze bevinding is echter niet te geven.

In de overige vijf gevallen was er sprake van een overdosis in combinatie met andere middelen. In drie gevallen, waar citalopram in combinatie met moclobemide werd ingenomen, werd het klinisch beeld gediagnostiseerd als serotonine-syndroom.

Betreffende de overige twee gevallen is geen klinische informatie beschikbaar.

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Indien mogelijk de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen moet overwogen worden. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: N 06 AB 04

Citalopram is een antidepressivum met een sterke en selectief remmende werking op de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine). 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. De metabolieten leveren geen bijdrage aan het therapeutisch effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld bereikt 3 uur na inname van een tablet. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname.

De biologische beschikbaarheid is ca. 80% na inname van een tablet. De biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof (Cipramil 40 mg/ml RVG 22687) is ca. 25% hoger in vergelijking met tabletten.

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

eliminatie: De plasma-halfwaardetijd is ongeveer 1½ dag. De plasmaklaring na systemische toediening is ongeveer 0,3 - 0,4 l/min. en de plasmaklaring na orale toediening is ongeveer 0,4 l/min. Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%), maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren uitgescheiden. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12 - 23% onveranderd in de urine uitgescheiden. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min. en de renale klaring is 0,05 - 0,08 l/min.

Steady-state concentraties worden na 1 - 2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag, als tablet, wordt een 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. Langere plasma-halfwaardetijden en een geringere klaring ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn gevonden bij oudere patiënten. De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie is ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Het ontbreekt aan voldoende informatie over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 20 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

maïszetmeel, lactose, microkristallijn cellulose, copolyvidon, glycerol, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat, methylhydroxypropylcellulose, macrogol, titaan-dioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn van de tabletten Cipramil is 5 jaar.

Cipramil niet gebruiken na de op de verpakking vermelde datum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Cipramil tabletten kunnen worden bewaard bij temperaturen lager dan 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cipramil tabletten 20 mg en 40 mg in Al/UPVC/PVdC doordrukstrips (14, 28 en 56 (EAG) tabletten per doosje), en in polypropyleen en hoge dichtheid polyetheen tablettencontainers met een inhoud van 100 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

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

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 100
1101 CM AMSTERDAM

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

Cipramil 20: in het register ingeschreven onder RVG 19593

Cipramil 40: in het register ingeschreven onder RVG 19594

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16 april 1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 5 oktober 2009

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6 en 4.8: 21 juni 2010