


<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 25419, 25420, 25421	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 1 van 14

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Citalopram Actavis 10 mg, filmomhulde tabletten:

Elk tablet bevat 12,495 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

### Citalopram Actavis 20 mg, filmomhulde tabletten:

Elk tablet bevat 24,99 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.

### Citalopram Actavis 40 mg, filmomhulde tabletten:

Elk tablet bevat 49,98 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

### Citalopram Actavis 10 mg:

ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

### Citalopram Actavis 20 mg:

ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 8 mm. De tablet kan worden gebroken in twee gelijke helften.

### Citalopram Actavis 40 mg:

ronde, witte tabletten met deelstreep en een diameter van 10 mm. De tablet kan worden gebroken in twee gelijke helften.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS


### 4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van episodes van depressie in engere zin.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram dient éénmaal daags te worden toegediend, in de ochtend of in de avond. De tabletten kunnen met of zonder voedsel maar wel met een vloeistof worden ingenomen.

Een antidepressief effect kan pas na tenminste 2 weken na start van de behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 – 6 maanden volledig symptomvrij is.

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 2 van 14

Het gebruik van citalopram dient langzaam te worden uitgesloten, geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1-2 weken af te bouwen.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

Volwassenen:

De aanbevolen startdosering is 20 mg per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

De maximale dosering is 60 mg per dag.

Oudere patiënten (> 65 jaar):

Voor oudere patiënten dient de dosering tot de helft van de aanbevolen dosering te worden verlaagd, namelijk, 10 - 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd. De aanbevolen maximale dosering voor ouderen is 40 mg per dag.

Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Voldoende informatie ontbreekt nog over de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een licht- tot matig verminderde leverfunctie is de startdosering voor de eerste twee weken 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd naar 30 mg per dag. Voorzichtigheid en extra controle is geboden bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met slechte metabolisatie CYP2C19


Voor patiënten die CYP2C19 slecht metaboliseren wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen voor de eerste 2 weken. Afhankelijk van het behandelresultaat kan de dosis worden verhoogd naar 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de behandeling

Plotseling staken van gebruik dient te worden vermeden. Behandeling met citalopram dient geleidelijk te worden afgebouwd met intervallen van een of twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als intolerantieverschijnselen optreden na dosisverlaging kan worden overwogen de oude dosering weer te hervatten. Vervolgens kan dan de dosis weer worden verlaagd maar dan geleidelijker.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- MAO-remmers (monoamine oxidase remmers)
- Er zijn gevallen gerapporteerd met verschijnselen die lijken op het serotoninesyndroom
- Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al Monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) waaronder ook selegiline boven 10 mg per dag krijgen. Behandeling met citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer worden geïnitieerd. In geval van staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer kan de behandeling met citalopram worden geïnitieerd na de in de IB-tekst genoemde periode voor

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 3 van 14

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 gecontraïndiceerd als combinatie met linezolid, tenzij de patiënt onder strenge observatie staat en de bloeddruk wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.5)/
- Citalopram dient niet te worden gebruikt gelijktijdig met pimozide (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**

Behandeling van ouderen en patiënten met verminderde nier- en leverfunctie wordt beschreven in rubriek 4.2.

##### Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Antidepressiva dienen 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 angststoornissen kunnen toegenomen angstsymptomen ervaren bij de start van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt normaalgesproken weer binnen 2 weken na start van de behandeling. Een lagere startdosering wordt aanbevolen om de kans op het paradoxale anxiogene effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

##### Hyponatriëmie


Hyponatriëmie, mogelijk als gevolg van onvoldoende antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH), is gerapporteerd als zeldzame bijwerking bij gebruik van SSRI's en verdwijnt gewoonlijk na staken van de therapie. Oudere vrouwelijke patiënten lopen een verhoogd risico.

##### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening:

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

Andere psychiatrische condities waarvoor citalopram wordt voorgeschreven kunnen ook worden geassocieerd met een verhoogd risico op suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities voorkomen bij ernstige depressieve aandoeningen. Dezelfde voorzorgsmaatregelen dienen daarom te worden toegepast bij behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen als met algemene depressieve episodes.

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

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 4 van 14

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 en psychomotorische onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's worden geassocieerd met het voorkomen van akathisie, dat gekarakteriseerd wordt door subjectieve onplezierige en angstaanjagende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen stil te zitten of te staan. Dit verschijnsel komt het meest voor in de eerste weken van behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, is verhoging van de dosering desastreus.

#### Manie

Bij patiënten met manisch-depressieve aandoeningen kan een verschuiving optreden richting de manische fase. Indien patiënten een manische fase ingaan dient therapie met citalopram te worden onderbroken.

#### Epilepsie

Epilepsie is een potentieel risico bij gebruik van antidepressiva. Indien bij de patiënt epileptische aanvallen optreden, moet de behandeling met citalopram worden gestaakt. Behandeling met citalopram dient te worden vermeden bij patiënten met een instabiele vorm van epilepsie en er dient nauwlettend toezicht te worden gehouden op patiënten met een stabiele vorm van epilepsie.

De behandeling met citalopram dient te worden gestaakt als er sprake is van een toename in de frequentie van aanvallen.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de bloedsuikerspiegel doen verhogen. De doseringen van insuline en/ of orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen dienen eventueel te worden aangepast.

#### Serotoninesyndroom


In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het optreden van het serotonine-syndroom tijdens SSRI's gebruik. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonie en hyperthermie, kan een aanwijzing zijn voor het ontwikkelen van dit syndroom. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

#### Serotonerge geneesmiddelen

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

#### Bloedingen

Bij gebruik van SSRI's zijn verlengde bloedingstijd en/ of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen gerapporteerd

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 5 van 14

(zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij aangrijpen op de functie van bloedplaatjes, alsmede bij gebruik van andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding kunnen verhogen en in geval van patiënten met bloedingen in de anamnese (zie rubriek 4.5).

#### Elektronconvulsieve therapie (ECT)

Er zijn weinig klinische gegevens bekend van gelijktijdig gebruik van citalopram en electro-convulsie-therapie (ECT), derhalve is voorzichtigheid geboden.

#### Reversibele selectieve MAO-A remmers

De combinatie citalopram met MAO-A remmers wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5). Voor informatie over gelijktijdig gebruik met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers, zie rubriek 4.5.

#### Sintjanskruid (*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)

#### Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de therapie

Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de therapie komen vaak voor, vooral als er abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinische trial over herhalingspreventie met citalopram werden in 40% van de patiënten die stopten met de therapie bijwerkingen gezien, tegen 20% in patiënten die de therapie continueerden.


Het risico van onttrekkingsverschijnselen is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de duur van de behandeling, de gebruikte dosering en de snelheid van dosisreductie. Duizeligheid, sensorische stoornissen waaronder paraesthesie, slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn de symptomen mild tot matig; echter, bij sommige patiënten kunnen ze zeer hevig zijn. Ze treden gewoonlijk op tijdens de eerste dagen na stoppen van de behandeling, maar er zijn zeldzame meldingen van patiënten bij wie het al optrad na een gemiste dosis. Over het algemeen zijn de symptomen zelflimiterend en gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel dit in sommige patiënten langer kan duren (2-3 maanden of meer). Het wordt daarom aanbevolen dat citalopramtherapie langzaam wordt afgebouwd over een periode van enkele weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

#### Psychose

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

#### QT-interval verlenging

Verhoogde spiegels van de minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kan theoretisch een verlenging van het QTc interval veroorzaken bij gepredisponeerde personen, in patiënten met mogelijk het congenitaal verlengd QT-syndroom of in patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. Het is aan te raden het ECG te controleren in geval van overdosering of bij veranderd metabolisme met verhoogde bloedspiegels, zoals bij leverinsufficiëntie.

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 6 van 14

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch niveau zijn gevallen van serotoninesyndroom bij gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron gerapporteerd.

### Gecontra-indiceerde combinaties

#### *MAO-remmers*

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

Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI gebruikten in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAOI), inclusief de irreversibele MAOI selegiline en de reversibele MAOI's linezolide en moclobemide. Ook trad dit op in patiënten die recent waren gestopt met de SSRI en direct startten met een MAOI.

Sommige gevallen zijn gerapporteerd van verschijnselen die lijken op het serotoninesyndroom.

Symptomen van een interactie van een actieve stof met een MAOI zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie.

#### *Pimozide*

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosering van 2 mg pimozide aan gezonde vrijwilligers die ook een racemisch mengsel van citalopram 40 mg per dag gedurende 11 dagen kregen, veroorzaakten toename van de AUC en de  $C_{max}$  van pimozide, hoewel niet consistent gedurende de studie. Gelijktijdig gebruik van pimozide en citalopram resulteerde in een verlenging van het QTc-interval van ongeveer 10 msec. Omdat dit al wordt gezien bij een lage dosering van pimozide is gelijktijdig gebruik van citalopram en pimozide gecontraïndiceerd.

### Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen

#### *Selegiline (selectieve MAO-B remmer)*

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram (20 mg per dag) en selegiline (een selectieve MAO-B remmer; 10 mg per dag) gaf geen klinisch relevante interacties. Gelijktijdig gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen hoger dan 10 mg) wordt niet aanbevolen.

### Serotonerge geneesmiddelen

#### *Lithium en tryptofaan*


Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in klinische studies waarin citalopram gelijktijdig met lithium is gebruikt. Er zijn echter meldingen van versterking van effecten bij gelijktijdig gebruik van SSRI's en lithium of tryptofaan waardoor gebruik van deze combinatie met voorzichtigheid moet worden gebruikt. Regelmatige controle van lithiumspiegels dient te worden uitgevoerd zoals gebruikelijk.

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (zoals tramadol, sumatriptan) kunnen leiden tot versterking van 5HT-geassocieerde effecten. Totdat verdere informatie beschikbaar is wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, afgeraden (zie rubriek 4.4).

#### *St. Janskruid*

Farmacodynamische interacties tussen SSRI's en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum Perforatum*) bevatten kunnen optreden wat leidt tot ongewenste bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Pharmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

#### *Bloedingen*

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 7 van 14

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 (electroconvulsieve therapie)*

Er zijn geen klinische studies die risico's of voordelen van het gebruik van citalopram in combinatie met electroconvulsieve therapie (ECT) hebben vastgesteld (zie rubriek 4.4).

*Alcohol*

Klinische studies hebben geen nadelige farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. De combinatie van citalopram en alcohol wordt echter afgeraden.

*Geneesmiddelen die QT-verlenging of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren.*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere QT-intervalverlengende geneesmiddelen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen, omdat deze, net als citalopram, ook het QT interval verlengen.

*Geneesmiddelen die de toevallendrempel verlagen*

SSRI's kunnen de drempel voor toevallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die in staat zijn deze drempel te verlagen, zoals antidepressiva (tricyclisch, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol.

*Desipramine, imipramine*

Er is geen effect op de citalopram- of op de imipraminespiegels aangetoond in een farmacokinetische studie, hoewel de spiegel van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was verhoogd. Een combinatie van desipramine en citalopram vertoonde een verhoogde plasmaconcentratie van desipramine. Een lagere dosering van desipramine kan nodig zijn.

*Neuroleptica*

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


Farmacokinetische interacties:

Biotransformatie van citalopram naar demethylcitalopram komt tot stand door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%) isozymen van het cytochroom P-450 systeem. Het feit dat citalopram wordt gemetaboliseerd door méér dan 1 CYP betekent dat remming van biotransformatie is minder aannemelijk omdat remming van 1 enzym kan worden gecompenseerd door een ander. Daarom is het in de klinische praktijk erg onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen tot een farmacokinetische geneesmiddelinteractie leidt.

*Voedsel*

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

*Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram*

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 8 van 14

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol (een potente CYP3A4-remmer) had geen invloed op de farmacokinetiek van citalopram.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium met citalopram liet geen farmacokinetische interactie zien (zie ook hierboven).

#### *Cimetidine*

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

Gelijktijdige toediening van escitalopram met omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19-remmer) resulteerde in een matige (ongeveer 50%) toename van de plasmaspiegels van escitalopram. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van citalopram met CYP2C19-remmers (zoals omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging in de dosering van citalopram kan noodzakelijk zijn als dit blijkt uit het monitoren van ongewenste effecten gedurende gelijktijdig gebruik.

#### *Metoprolol*

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden als citalopram wordt gebruikt samen met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym worden omgezet en een smalle therapeutische breedte hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (indien gebruikt bij hartfalen), of enkele centraal werkende geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals antidepressiva als desipramine, clomipramine en nortryptiline of antipsychotica als risperidon, thioridazine en haloperidol. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol leidt tot een tweevoudige toename van de plasmaspiegels van metoprolol, maar verhoogde niet statistisch significant het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

#### Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie bij gelijktijdig gebruik van citalopram en metoprolol (een CYP2D6-substraat) liet een 2-voudige toename zien in metoprololconcentraties, echter zonder statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en de hartfrequentie van gezonde vrijwilligers.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 vergeleken met andere SSRI's bekend als significant remmers.


#### *Levomepromazine, digoxin, carbamazepine*

Geen of slechts zeer geringe veranderingen zonder klinische significantie werden gezien als citalopram werd gegeven met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, 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 (wat aangeeft dat citalopram noch een remmer noch een inducer is van P-glycoproteïne).

## **4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding**

### Zwangerschap

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 9 van 14

Een grote hoeveelheid data bij zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootstellingen) geven geen indicatie voor malformatieve foeto/neonatel toxiciteit. Citalopram kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dat klinisch noodzakelijk is, met in overweging nemend het onderstaande.

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

Neonaten dienen te worden geobserveerd indien citalopram wordt gebruikt aan het eind van de zwangerschap. Abrupte beëindiging van de behandeling tijdens zwangerschap dient te worden vermeden.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij de neonat na gebruik van SSRI/SNRI's door de moeder in de laatste fasen van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, flauwvallen, instabiliteit van lichaamstemperatuur, problemen met voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, schrikachtigheid, irritatie, lethargie, langdurig huilen, somnolentie en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door serotonerge effecten of door onttrekking. In de meeste gevallen starten de complicaties direct of snel (binnen 24 uur) na de geboorte.

#### Borstvoeding

Citalopram wordt in de moedermelk uitgescheiden. Het wordt geschat dat het gezoogde kind ongeveer 5% van de gewichtsgerelateerde dagelijkse dosis (in mg/kg) van de moeder binnenkrijgt. Geen of slechts lichte bijwerkingen zijn geobserveerd bij de kinderen. Echter, de beschikbare informatie is onvoldoende om het risico voor het kind vast te stellen. Voorzichtigheid is geboden.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

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 het meest op tijdens de eerste weken van de behandeling en nemen meestal af bij het verbeteren van de depressieve toestand. De bijwerkingen worden gepresenteerd volgens de MedDRA terminologie.

Voor de volgende reacties is een dose-responserelatie vastgesteld: toegenomen zweten, droge mond, insomnia, somnolentie, diarree, misselijkheid en vermoeidheid.


De tabel laat de percentages bijwerkingen zien die geassocieerd zijn met SSRI's en/of citalopram zoals gezien in  $\geq 1\%$  van de patiënten in dubbelblind placebogecontroleerde trials of in de post-marketing periode. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd::

<i>Ze</i> er vaak:	( $\geq 1/10$ )
<i>Va</i> ak:	( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
<i>Soms</i> :	( $\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$ )
<i>Zelden</i> :	( $\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$ )
<i>Ze</i> er zelden:	( $< 1/10,000$ )

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 25419, 25420, 25421	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 10 van 14

*Onbekend:* kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

MedDRA SOC	Frequentie	Preferred term
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	Onbekend	Thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoening en	Onbekend	Hypersensitiviteit , anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Onbekend	onvoldoende ADH secretie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Vaak	Verminderde eetlust, gewichtsverlies
	Soms	Toegenomen eetlust, gewichtsvermeerdering
	Zelden	Hyponatriëmie
	Onbekend	Hypokaliëmie
Psychiatrische aandoeningen	Vaak	Agitatie, libidovermindering, angst, nervositeit, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouwen), abnormale dromen
	Soms	Aggressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie
	Onbekend	Paniek aanvallen, bruxisme, rusteloosheid, suicidale gedachten, suïcidaal gedrag <sup>2</sup>
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak	Somnolentie, insomnia
	Vaak	Tremor, paraesthesie, duizeligheid, concentratieproblemen
	Soms	Syncope
	Zelden	Convulsies (grand mal), dyskinesie, smaakstoornissen
	Onbekend	Convulsies , serotonine syndroom, extrapyramidale stoornissen, akathisie, bewegingsproblemen
<u>Oogaandoeningen</u>	Soms	Mydriasis
	Onbekend	Gezichtsstoornissen
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	Vaak	Tinnitus
<u>Hartaandoeningen</u>	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Onbekend	QT-prolongatie <sup>1</sup>
<u>Bloedvataandoeningen</u>	zeldzaam	Bloedingen
	Onbekend	Orthostatische hypotensie
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	Vaak	Gapen
	Onbekend	Epistaxis
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid
	Vaak	Diarree, braken, Constipatie

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 25419, 25420, 25421	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 11 van 14

	Onbekend	Gastrointestinale bloedingen (waaronder rectale bloedingen)
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Zelden	Hepatitis
	Onbekend	Leverfunctie test afwijkingen
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Zeer vaak	Toegenomen zweten
	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteitsreacties
	Onbekend	Ecchymosis, angioedemen
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	Vaak	Myalgie, arthralgie
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	Soms	Urinaire retentie
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	Vaak	Impotentie, ejaculatiestoornissen, ejaculatiefalen
	Soms	vrouwen: Menorrhagie
	Onbekend	vrouwen: Metrorrhagie    Mannen: Priapisme, galactorrhoea
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen</u>	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem
	Zelden	Pyrexie

Aantal patiënten: Citalopram / placebo = 1346 / 545

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

<sup>2</sup> 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).


#### Onthoudingsverschijnselen na staken van de therapie

Staken van gebruik van SSRI's/SNRI's (vooral als dit plotseling gebeurt) leidt gewoonlijk tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paraesthesie en sensaties van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irritatie en visuele stoornissen zijn gemeld. Over het algemeen zijn de symptomen mild tot matig en zelflimiterend; echter, bij sommige patiënten kunnen ze zeer hevig zijn en aanhouden. Het is daarom aanbevolen dat als citaloprambehandeling kan worden gestopt, dit geleidelijk wordt afgebouwd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Klasse-effect

Epidemiologische studies, voornamelijk 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.

## **4.9 Overdosering**

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 25419, 25420, 25421	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 12 van 14

### Toxiciteit

Klinische gegevens met betrekking tot overdosering van citalopram zijn beperkt en veel gevallen betreffen overdosering in combinatie met andere geneesmiddelen/alcohol. Dodelijke gevallen van overdosering met alleen citalopram zijn gerapporteerd, echter, de grote meerderheid van de dodelijke gevallen betreffen gecombineerd gebruik.

### Symptomen van overdosering:

De volgende symptomen van overdosering met citalopram zijn gerapporteerd: convulsie, tachycardie, somnolentie, QT-intervalverlenging, coma, braken, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, cardial block, QRS-prolongatie, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, transpiratie, cyanose, hyperventilatie en artiale- en ventriculaire arritmie.

### Behandeling van overdosering:

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Actieve kool, een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoelen dient te worden overwogen. Bij verminderd bewustzijn dient te worden geïntubeerd. ECG en vitale functies dienen te worden gemonitord.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*Farmacotherapeutische categorie:* Antidepressiva

*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 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.


### **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:*

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 13 van 14

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 en mogelijk ook van CYP3A4 en CYP2D6.

*Eliminatie*

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

Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%), maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren uitgescheiden. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12-23 % onveranderd in de urine uitgescheiden. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min en de renale klaring is 0,05-0,08 l/min. Steady-state concentraties worden na 1-2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l. Er is geen eenduidige relatie aangetoond tussen de citalopram-plasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Kenmerken bij patiënten:

*Ouderen*

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

*Patiënten met verminderde leverfunctie*

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.


*Patiënten met verminderde nierfunctie*

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Het ontbreekt aan voldoende informatie over de behandeling van patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Tijdens rattenstudies trad bij herhaaldelijke toediening van een toxische dosering fosfolipidose in verschillende organen op. Dit reversibele effect is ook bekend van een aantal lipofiele aminen en staat niet in verband met enige morfologische of functionele effecten. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Studies naar embryotoxiciteit vertoonden afwijkingen van het skelet bij doseringen die toxisch waren voor de moeder. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of, kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

<b>Citalopram Actavis 10, 20 en 40 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 25419, 25420, 25421</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1010      Pag. 14 van 14

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: mannitol, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumanhydraat, magnesiumstearaat.  
Filmomhulling: hypromellose, macrogol 6000, titaandioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Citalopram Actavis 10 mg, 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten, verpakt in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100x1 (EAV) tabletten per doosje, en in een HDPE tablettencontainer met 250 of 500 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingen zijn op de Nederlandse markt verkrijgbaar.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzonderheden.

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

Actavis B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

RVG 25419 - Citalopram Actavis 10 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 25420 - Citalopram Actavis 20 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 25421 - Citalopram Actavis 40 mg, filmomhulde tabletten

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/ VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

21 mei 2003 / 20 december 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.3, 4.6, 4.8 en 4.9; 12 december 2010.