

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram 10 PCH, filmomhulde tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Citalopram 10 PCH:

Elke filmomhulde tablet bevat 12,49 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 10 mg citalopram.

Hulpstoffen: lactosemonohydraat.

Elke tablet Citalopram 10 PCH bevat 13,334 mg lactosemonohydraat.

Voor volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Citalopram 10 PCH: ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram 10 PCH 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.

Een antidepressief effect kan pas na ten minste 2 weken behandeling worden verwacht. De behandeling wordt bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 - 6 maanden volledig symptomvrij is. Het gebruik van citalopram dient langzaam te worden afgebouwd, geadviseerd wordt de dosering stapsgewijs over een periode van 1 - 2 weken te verlagen.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Citalopram 10 PCH dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 2

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 maximaal aanbevolen dosering bij ouderen is 40 mg/dag.

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie wordt gedurende de eerste 2 weken van de behandeling een aanvangsdosis van 10 mg/dag aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 30 mg/dag. Voorzichtigheid en extra controle van de juiste dosering wordt aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een slechte stofwisseling met betrekking tot CYP2C19

Bij patiënten met een slechte stofwisseling met betrekking tot CYP2C19 wordt een aanvangsdosis van 10 mg/dag gedurende de eerste 2 weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosis daarna worden verhoogd tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

Ontwenningverschijnselen bij stoppen van de behandeling

Plotseling stoppen dient vermeden te worden. Indien de behandeling met Citalopram 10 PCH wordt gestopt dient de dosis geleidelijk te worden afgebouwd met intervallen van 1 of 2 weken ter voorkoming van het risico op ontwenningverschijnselen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Indien ontoelaatbare verschijnselen optreden als gevolg van een afname van de dosis in aanloop naar stopzetten van de behandeling, kan het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis weer in overweging worden genomen. Hierop volgend kan de arts de dosisafname voortzetten, echter met een geleidelijker snelheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor citalopram of één van de hulpstoffen.
- MAOI (Monoamineoxidaseremmers)
In sommige gevallen met symptomen van serotoninesyndroom.

Citalopram dient niet gegeven te worden aan patiënten die al een dagelijkse dosis Monoamine-oxidase remmers (MAOI's) waaronder ook selegiline, boven 10 mg/dag krijgen. Behandeling met

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 3

citalopram kan pas veertien dagen na staken van het gebruik van een irreversibele MAOI worden geïnitieerd of pas na de genoemde periode in de module 1.3.1 tekst van een reversibele MAOI. Na het staken van de therapie met citalopram dient tenminste 7 dagen gewacht te worden voordat een behandeling met een MAOI kan worden begonnen (zie rubriek 4.5).

- Citalopram is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met linezolide behalve als de mogelijkheid is om de patiënt te observeren en bloeddruk te monitoren (zie rubriek 4.5)
- Citalopram mag niet gelijktijdig worden gebruikt met pimozide (zie rubriek 4.5).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van oudere patiënten en patiënten met verminderde nier- en leverfunctie, raadpleeg 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

Bij de start van de behandeling met antidepressiva kunnen sommige patiënten met paniekstoornissen de angstsymptomen als erger ervaren. Deze paradoxale reactie verzwakt normaal gesproken binnen de eerste twee weken na de start van de behandeling. Om de kans op een paradoxale anxiogene effect te verminderen is het aanbevolen om met een lage dosis te beginnen.

Hyponatremie

Hyponatremie, waarschijnlijk veroorzaakt door een verstoorde secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), is gemeld als een zeldzame bijwerking bij het gebruik van SSRI's. In het algemeen neemt dit af als de behandeling wordt gestaakt. Oudere vrouwelijke patiënten blijken een verhoogd risico hierop te hebben.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 4

Andere psychische aandoeningen waarvoor citalopram wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een verhoogd risico op suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Deze aandoeningen kunnen co-morbide zijn bij een ernstige depressieve aandoening. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die worden getroffen bij de behandeling van patiënten met een ernstige depressieve aandoening moeten ook worden getroffen bij de behandeling van patiënten met andere psychische aandoeningen.

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.

Acathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met het ontstaan van acathisie, zich uitend in een subjectief onplezierige of beangstigende onrust en de behoefte om te bewegen, vaak samen met het onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit komt voornamelijk voor gedurende de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen vertonen kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Manie

Bij patiënten met een manisch-depressieve aandoening kan de manie worden versterkt. Als de patiënt een manische fase ondergaat, moet de behandeling met citalopram worden gestaakt.

Insulten

Insulten zijn een potentieel risico bij gebruik van antidepressiva.

Indien bij een 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.

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 5

Diabetes

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

Serotoninesyndroom

In zeldzame gevallen is het serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten. 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, oxitriptan en tryptofaan.

Bloedingen

Er zijn meldingen van gebruik van SSRI's waarbij sprake is van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de functie van bloedplaatjes beïnvloeden, 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).

Electro-convulsie-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 van citalopram met MAO-A remmers is in het algemeen niet aanbevolen vanwege het risico op een serotonine syndroom (zie rubriek 4.5).

Voor meer informatie over het gelijktijdig gebruik met niet-selectieve MAO-remmers, raadpleeg rubriek 4.5.

*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).

Ontwenningverschijnselen bij het staken van de behandeling

Ontwenningverschijnselen komen na het stoppen van de behandeling vaak voor, vooral als de behandeling plotseling stopt (zie rubriek 4.8). In een klinische studie om recidief te voorkomen zijn er bijwerkingen gemeld in 40% van de patiënten die hun actieve behandeling met citalopram staakten. Bij

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 6

20% van de patiënten die hun behandeling bleven volgen werden bijwerkingen gemeld.

Het risico op ontweningsverschijnselen hangt van diverse factoren af waaronder de duur en dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën), slaapstoornissen (inclusief slaperigheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen zijn de meest gemelde verschijnselen.

Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig, echter bij sommige patiënten kunnen deze ernstig zijn.

Ze treden voornamelijk op gedurende de eerste dagen na staken van de behandeling, echter zeer zelden is melding gemaakt van deze verschijnselen bij patiënten die onbewust een dosis gemist hadden. Over het algemeen zijn deze verschijnselen zelflimiterend van aard en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, echter in enkele gevallen duurt dit langer (2-3 maanden of meer). Het wordt daarom aanbevolen om Citalopram 10 PCH stapsgewijs af te bouwen indien de behandeling wordt gestopt gedurende een periode van enkele weken of maanden, in overeenstemming met de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Dosistitratie

In het begin van de behandeling kan er slapeloosheid en agitatie optreden. Een dosistitratie kan handig zijn.

Psychose

Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan psychotische symptomen doen toenemen.

QTc-verlenging

Verhoogde spiegels van een minder belangrijke metaboliet van citalopram (didemethylcitalopram) kan theoretisch het QTc interval verlengen bij hiervoor gevoelige individuen, bij patiënten met een te verwachten erfelijk lang QT-syndroom of bij patiënten met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie. Tijdens klinische studies waarin bij 2500 patiënten (waaronder 277 patiënten met hartproblemen in de anamnese) toezicht werd gehouden op het ECG, werden geen klinisch significante veranderingen geconstateerd. Echter, ECG monitoring kan worden geadviseerd in geval van overdosering of in geval van gewijzigd metabolisme met toegenomen piekhoogtes, zoals bijvoorbeeld leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van citalopram bij patiënten met ernstig verstoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) wordt afgeraden omdat er hierover geen gegevens bekend zijn. (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

In geval van leverinsufficiëntie wordt een gereduceerde dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2), daarnaast dient de leverfunctie nauwkeurig te worden gecontroleerd.

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 7

Lactosemonohydraat

Deze tabletten bevatten kleine hoeveelheden lactosemonohydraat. Patiënten met erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactasae deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch niveau zijn er gevallen van serotonine syndroom gemeld bij het gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers

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

Gevalen van ernstige en soms fatale reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAOI) inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmer linezolid en moclobemide, alsmede bij patiënten die recent zijn gestaakt met het gebruik van een SSRI en zijn gestart met het gebruik van een MAO-remmer.

Er zijn enkele gevallen waargenomen die gelijkenissen vertonen met het serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie tussen een actieve stof en een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijke snelle wijzigingen van vitale tekenen, veranderingen in het geestelijk welzijn, waaronder verwarring, geïrriteerdheid en extreme agitatie toenemend tot delirium en coma (zie rubriek 4.3).

Pimozide

Gelijktijdige toediening met een enkele dosis van 2 mg pimozide bij patiënten die behandeld worden met 40 mg/dag racemisch citalopram gedurende 11 dagen zorgde voor een stijging in de AUC en C_{max} van pimozide, hoewel dit niet consequent was gedurende het onderzoek. De gelijktijdige toediening van citalopram met pimozide resulteerde in een gemiddelde stijging van 10 milliseconde in het QTc-interval. Vanwege de interactie gezien bij een lage dosering pimozide is de gelijktijdige toediening van citalopram met pimozide gecontra-indiceerd.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen nodig hebben voor gebruik

Selegide (selectieve MAO-B-remmer)

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactie studie bij gelijktijdige toediening met citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (een selectieve MAO-B-remmer) gaf geen klinisch relevante interacties. Gelijktijdige toediening van citalopram en selegiline (bij een dosering van meer

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 8

dan 10 mg per dag) is niet aanbevolen.

Serotonerge geneesmiddelen

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 geneesmiddelen. De lithiumpiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

Gelijktijdig gebruik met serotonerge geneesmiddelen (zoals tramadol, sumatriptan) kan leiden tot een verhoging van de serotonerge 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).

Sint Janskruid

Dynamische interacties tussen SSRI's en het kruidenpreparaat Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen, wat kan leiden tot een verhoging 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 (elektroconvulsieve therapie)

Er zijn geen klinische studies gedaan naar de risico's of voordelen van het gecombineerde gebruik van electroconvulsieve therapie (ECT) met citalopram (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 het QT-interval verlengen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken

Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik met andere QT-interval verlengende geneesmiddelen of hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen aangezien deze, net als citalopram, het QT-interval verlengen.

Geneesmiddelen die de prikeldrempel verlagen

SSRI's kunnen de prikeldrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de prikeldrempel kunnen verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva (TCA's, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 9

tramadol).

Desipramine, imipramine

In een farmacokinetisch onderzoek is een effect op de citalopram- en imipraminewaarden niet aangetoond. Echter de waarden van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, waren verhoogd. Een verhoging van de plasmaconcentratie van desipramine is opgemerkt wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipraminedosis kan nodig zijn.

Neuroleptica

Ervaring met citalopram gebruik heeft 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 tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%) iso-enzymen van cytochroom P450. Omdat citalopram door meer van één CYP wordt gemetaboliseerd is het minder waarschijnlijk dat de biotransformatie wordt geremd, omdat het inhiberen van één enzym gecompenseerd kan worden door een ander enzym. Om deze reden is de kans op farmacokinetische interacties minder waarschijnlijk in de klinische praktijk bij een gelijktijdige toediening van citalopram met andere geneesmiddelen.

Voedsel

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

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) wijzigde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Uit een farmacokinetische interactie studie met lithium en citalopram kwamen geen farmacokinetische interacties als resultaat (zie ook hierboven). Er zijn echter meldingen van verhoogde serotonerge effecten wanneer SSRI's in combinatie werden toegediend met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met deze werkzame stoffen. De lithiumspiegel dient zoals gebruikelijk gevolgd te worden.

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 (de actieve enantiomeer van citalopram) met eenmaal daags 30 mg omeprazol (een CYP2C19 remmer) leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels.

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 10

Dientengevolge dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19 remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis van escitalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik.

Metoprolol

Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die vooral door dit enzym gemetaboliseerd worden en die een smalle therapeutische breedte hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige op het CZS inwerkende geneesmiddelen die vooral gemetaboliseerd worden door CYP2D6, waaronder antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het aanpassen van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol leidde tot een verdubbeling van de plasmaspiegel van metoprolol, maar verhoogde het effect van metoprolol op de bloeddruk of hartslag niet significant.

Het metabolisme van escitalopram wordt voornamelijk bepaald door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens een rol spelen in het metabolisme, zij het in beperkter mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerde escitalopram) lijkt gedeeltelijk gekatalyseerd te worden door CYP2D6.

Het effect van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactie studie met gelijktijdig gebruik van citalopram en metoprolol (een CYP2D6 substraat) liet een tweevoudige stijging van de metoprololconcentratie zien. In gezonde vrijwilligers is een statistisch significante verhoging in het effect van metoprolol op de bloeddruk en hartslag niet aangetoond.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en enkel zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 in vergelijking met andere SSRI's die als significante remmers worden beschouwd.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine

Als citalopram werd gegeven met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefentoin), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en zijn metaboliet carbamazepine-epoxide), triazolam) werd er geen verschil of zeer weinig verschil gezien die klinisch belangrijk zijn.

Er is geen farmacokinetische interactie gezien tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat aangeeft dat citalopram P-glycoproteïne induceert noch remt).

Hoewel de waarden van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, verhoogd was is er in een farmacokinetische studie geen effect aangetoond op de citalopramwaarden en imipraminewaarden. Wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram, is er een stijging van

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 11

de plasmaconcentratie van desipramine aangetoond. Een verlaging van de desipraminedosis kan nodig zijn.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid gegevens van zwangere vrouwen (meer dan 2500 blootgesteld) blijkt dat er geen malformatieve foetale/neonatale toxiciteit is. Citalopram kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden als dit klinisch nodig is, waarbij rekening moet worden gehouden met onderstaande gegevens.

Het gebruik van SSRI's aan het eind van de zwangerschap kan in het pasgeboren kind ontweningsverschijnselen veroorzaken. Pasgeborenen dienen geobserveerd te worden indien de moeder tijdens de laatste fase van de zwangerschap, voornamelijk in het derde trimester, citalopram gebruikt heeft. Abrupte staking van het gebruik dient tijdens zwangerschap vermeden te worden.

De volgende verschijnselen zijn gerapporteerd bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot aan de geboorte SSRI/SNRI gebruikte: ademhalingsmoeilijkheden, cyanose, apnoe, toevallen, temperatuurstabiliteit, moeilijkheden bij het voeden, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, geïrriteerdheid, lethargie, continu huilen, slaperigheid en moeilijkheden met slapen. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten of ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties direct of snel (< 24 uur) na de bevalling.

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

Borstvoeding

Citalopram wordt via de moedermelk uitgescheiden. Het wordt geschat dat de zogende pasgeborenen ongeveer 5% van het gewicht dagelijks ingenomen (in mg/kg) door de moeder. Bij de pasgeborene zijn weinig tot geen voorvallen gemeld. De huidige informatie is echter onvoldoende om het risico voor het kind te bepalen. Als de behandeling met citalopram noodzakelijk is, dient het staken van de borstvoeding overwogen te worden.

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 bedienen en 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

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 12

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 twee weken van de behandeling en nemen meestal geleidelijk af.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisafhankelijk effect ontdekt: meer zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diaree, misselijkheid en vermoeidheid.

Lijst met bijwerkingen

Onderstaand is het percentage bijwerkingen gemeld bij het gebruik van SSRI's en/of citalopram gemeld bij >1% van de patiënten in dubbelblinde placebogecontroleerde studies of in de postmarketing periode.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de volgende geschatte frequenties:

Zeer vaak (>10%)

Vaak (> 1%, <10%)

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

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

Zeer zelden (<0,01%)

Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Rhinitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Bloedingen (bijvoorbeeld gynaecologische en gastro-intestinale bloedingen, ecchymose en andere vormen van huid- of mucosale membraanbloedingen) kunnen in zeldzame gevallen optreden.

Niet bekend: Trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Hypersensitiviteit, anafylactische reactie.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Ongepaste ADH secretie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Verminderde eetlust, gewichtsafname.

Soms: Verhoogde eetlust, gewichtstoename, anorexia.

Zelden: Hyponatremie.

Niet bekend: Hypokaliëmie.

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 13

Psychische stoornissen

Vaak: Agitatie, verminderd libido, angst, nerveusheid, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouwen), abnormale dromen, apathie.

Soms: Agressie, depersonalisatie, hallucinatie, manie, euforie.

Zelden: Psychomotorische onrust.

Niet bekend: Paniekaanvallen, bruxisme, rusteloosheid, suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag².

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Slaperigheid, slapeloosheid, hoofdpijn.

Vaak: Tremor, duizeligheid, paresthesieën, concentratiestoornissen.

Soms: Syncope.

Zelden: grandmal-toevallen, dyskinesie, smaakstoornissen.

Zeer zelden: Toevallen, serotonine syndroom, extrapyramidale aandoeningen, akathisie, bewegingstoornissen.

Oogaandoeningen

Soms: Mydriase.

Niet bekend: Visusstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Tinnitus.

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Palpataties.

Soms: Bradycardie, tachycardie.

Niet bekend: QT-verlenging¹.

Bloedvataandoeningen

Zelden: Bloedingen.

Niet bekend: Orthostatische hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Gapen

Soms: Hoesten.

Niet bekend: Epitaxis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, droge mond.

Vaak: Constipatie, diarree, dyspepsie, braken, abdominale pijn, flatulentie, verhoogde speekselafscheiding.

Niet bekend: Gastro-intestinale bloedingen (inclusief rectale bloedingen).

Lever- en galaandoeningen

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 14

Zelden: Hepatitis
Niet bekend: Abnormale leverenzymwaarden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Mictiestoornissen.

Zelden: Urineretentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Ejaculatiestoornissen, uitblijven van een orgasme, impotentie.

Soms: Vrouw: Menorrhagie

Niet bekend: Vrouw: Metorrhagie. Man: Priapisme, galactorroe.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Toegenomen transpiratie.

Vaak: Pruritus.

Soms: Urtricaria, alopecia, uitslag, purpura, fotosensitiviteit.

Niet bekend: Ecchymose, angio-oedeem.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: Myalgie, arthralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Asthenie.

Vaak: Vermoeidheid.

Soms: Oedeem, malaise

Zelden: Pyrexie.

Aantal patiënten: citalopram/placebo = 1346/545

¹ Gevallen van QT-verlenging zijn opgemerkt in de postmarketingfase, voornamelijk bij patiënten die een hartaandoening hadden.

² Gevallen van suicidale gedachten of gedrag zijn opgemerkt tijdens de citaloprambehandeling of vlak na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Onthoudingsverschijnselen na stoppen van de SSRI behandeling

Het staken van een behandeling met citalopram leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen, in het bijzonder wanneer de therapie abrupt wordt beëindigd. De volgende symptomen zijn het meest gemeld: duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën en gevoel van elektrische shock), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpireren, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele stoornissen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is mild en zelflimiterend van aard echter bij sommige patiënten kunnen deze ernstig en/of langdurig zijn.

Geadviseerd wordt daarom om, wanneer de behandeling met Citalopram 10 PCH niet langer nodig is, de dosering geleidelijk af te bouwen. (zie rubriek 4.2 en 4.4)

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 15

Klasse effecten

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

Toxiciteit

Uitgebreide klinische gegevens over overdosering met citalopram zijn minimaal en bij veel gevallen is er een gelijktijdige overdosering van andere geneesmiddelen/alcohol. Fatale gevallen zijn bij het gebruik van alleen citalopram gemeld. Echter het grootste deel van de fatale gevallen is bij een overdosis met gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen.

Symptomen

De volgende symptomen zijn gemeld bij een overdosering met citalopram: toevallen, tachycardie, slaperigheid, QT-verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotonine syndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlening, hypertensie, mydriase, torsade de pointes, verdoofd gevoel, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire arritmieën.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Actieve kool, osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat) en maagspoeling dienen overwogen te worden. Bij verminderd bewustzijn dient de patiënt te worden geïntubeerd. Er wordt geadviseerd toezicht te houden op het ECG en de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, Selectieve serotonine heropname remmers
ATC code: N06A B04

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 16

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 antidepressieve 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

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

Het belangrijkste stofwisselingsenzym is CYP2C19, met een mogelijke kleine bijdrage 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

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 17

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Verstoorde leverfunctie

De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie bij een bepaalde dosis ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

Verstoorde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie is een langere halfwaardetijd van citalopram en een lichte toename van de blootstelling aan citalopram 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 mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel

Bij herhaaldelijke toediening bij ratten trad fosfolipidose in verschillende organen op. Het effect verdwijnt na staken van de behandeling. Ophoping van fosfolipiden is waargenomen bij lange termijn dierstudies bij veel kationische amfifiele medicijnen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten vertoonden afwijkingen van het skelet bij nakomelingen, echter er werd geen verhoogde frequentie van malformaties gevonden. Deze effecten zijn mogelijk gerelateerd aan de farmacologische activiteit of, kunnen indirect het gevolg zijn van de intoxicatie van de moeder. Een peri- en postnataal onderzoek wees verminderde overlevingskansen gedurende de lactatieperiode uit. Over het potentiële risico voor mensen zijn geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Copovidone, croscarmellose natrium (E466), glycerol (E422), lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E470b), maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460i).

Filmomhulling

Hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460i), macrogol stearaat 40 (E431), titaandioxide (E171).

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 18

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C, bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Citalopram 10 PCH tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Al doordrukstrips.
Verpakkingsgroottes: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten per doosje en per 50 tabletten in EAV-verpakking.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 31125, filmomhulde tabletten 10 mg.

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 oktober 2004.

CITALOPRAM 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 juli 2010
Bladzijde : 19

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening: 15 maart 2010 betreft rubriek 4.8

Laatste gedeeltelijke herziening: 20 september betreft: rubriek 4.3 t/m 4.6, 4.8, 4.9

0710.10v.JK